Em um epitélio isolado, com área de 10 cm2, obtém-se uma corrente de curto-circuito (CCC) igual a 20 microamperes. Sabendo que, nessa preparação, essa corrente é totalmente gerada pelo fluxo ativo de Na+, calcule o fluxo de Na+ através do epitélio.

Solução:

$$CCC = J_{Na} \times F, \text{ e } J_{Na = CCC/F}$$

$$\text{Unidades: } CCC = \text{coulomb} \times \text{seg}^{-1} \times \text{cm}^{-2}, \text{ e } F = \text{coulomb} \times \text{mol}^{-1}$$

$$J_{Na} = (\text{coulomb} \times \text{seg}^{-1} \times \text{cm}^{-2})/(\text{coulomb} \times \text{mol}^{-1}) = \text{mol} \times \text{seg}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$$

$$\text{Portanto, } J_{Na} = CCC/F = (20 \times 10^{-6}/10)/96.485 = 2{,}073 \times 10^{-11} \text{ mol} \times \text{seg}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$$

Excitabilidade Celular e Potencial de Ação

Fernando Abdulkader

Uma característica distintiva da vida celular é o fato de que, por mais primitivo que seja o ser vivo, as células são dotadas de mecanismos para sensoriar o ambiente em que se encontram. Esses mecanismos levam a alterações no funcionamento das células que podem lhes permitir ajustar-se às novas condições. Como discutido no Capítulo 3, *Sinalização Celular*, a maior parte dos mecanismos de sensoriamento extracelular envolve proteínas da membrana plasmática, por ser a membrana a interface entre os meios intra e extracelular.

Uma das formas mais ancestrais de sensoriamento extracelular e consequente modulação intracelular é a variação da diferença de potencial de membrana frente a estímulos externos. A capacidade de uma célula alterar seu potencial de membrana por um dado estímulo é denominada *excitabilidade celular*, e, portanto, as células que respondem a um estímulo na forma de variações reguladas do seu potencial de membrana são ditas *excitáveis eletricamente* ou, simplesmente, *excitáveis*.

Algumas células excitáveis (no caso dos seres humanos, neurônios, fibras musculares e certas células endócrinas) evoluíram no sentido de codificar essas variações do potencial de membrana com um evento elétrico de membrana característico e, geralmente, muito rápido (duração de poucos milissegundos), denominado *potencial de ação*.[1] No caso de células grandes, ramificadas e extensas, como fibras (células)musculares e neurônios, a geração de potenciais de ação permite que esse sinal elétrico seja regenerado ao longo de seu comprimento, sendo a base da transmissão rápida de informação ao longo de grandes distâncias no nosso organismo.

As bases biofísicas da excitabilidade celular, do potencial de ação e de sua propagação ao longo de uma célula de formato complexo serão os assuntos tratados neste capítulo.

VARIAÇÕES DO POTENCIAL DE MEMBRANA

Antes de entendermos como podem ocorrer variações do potencial de membrana, é preciso definir alguns termos relacionados. Considerando que nas células a diferença de potencial estacionária através da membrana, o chamado *potencial de repouso* (ver "Gênese do Potencial de Membrana"), tem valores negativos no citoplasma em referência ao extracelular, há uma *polarização* elétrica da membrana em que a face intracelular é negativa em relação à extracelular.

A partir do valor do potencial de repouso, portanto, se o valor da diferença de potencial de membrana torna-se menos negativo, dizemos que houve uma *despolarização*. Analogamente, se o potencial de membrana torna-se mais negativo do que o potencial de repouso, isso corresponde a uma *hiperpolarização*. Aqui é importante tomar cuidado com o uso de expressões como "o potencial de membrana aumentou" ou "diminuiu", pois podem levar a falta de clareza sobre o conceito que se quer expressar. Isso porque dizer que "houve um aumento no potencial de membrana" pode ser interpretado tanto como o potencial ter passado de um valor mais negativo para um menos negativo (p. ex., de –60 para –55 mV), quanto haver aumentado a intensidade da diferença de potencial (o que corresponderia ao potencial ficar mais intensamente negativo, por exemplo, de –60 para –70 mV). Os biofísicos entendem um aumento no potencial de membrana como a segunda interpretação, ou seja, uma hiperpolarização. De qualquer forma, o uso dos termos "despolarização" e "hiperpolarização", ou "mais negativo" e "menos negativo", dirime qualquer possibilidade de mal-entendido.

Outro termo importante para descrevermos as possíveis variações no potencial de membrana é a *repolarização*, que nada mais é do que o retorno do potencial de membrana ao valor de repouso E_M, seja após uma despolarização – caso em que o potencial vai ficando mais negativo até igualar-se ao valor de repouso –, seja após uma hiperpolarização – quando a repolarização corresponde ao potencial de membrana ficar menos negativo, retornando ao potencial de repouso (Figura 9.13).

É possível também que uma despolarização seja tão intensa que a diferença de potencial inverta sua polaridade, ou seja, o citoplasma fique positivo em relação ao extracelular. Nos casos em que isso ocorre, rigorosamente, não devemos falar de uma despolarização, pois a polaridade elétrica foi invertida. Assim, pode-se denominar essas variações do potencial de membrana a valores positivos, acima do valor de 0 mV, simplesmente de *inversão de polaridade* ou, usando o termo consagrado em inglês, *overshoot* (em tradução semântica livre, algo como "passar do ponto").

Como os diferentes íons variam o potencial de membrana

Tendo entendido o jargão da excitabilidade, precisamos entender como essas variações na diferença de potencial elétrico podem ser causadas. Para tanto, é preciso lembrar do que foi discutido na primeira parte deste capítulo, de que o potencial de membrana é um balanço dos potenciais de equilíbrio dos íons ponderados pelas condutâncias da membrana a cada um dos íons (ver equação 9.12).

Recordando que a condutância a um dado íon é reflexo do número de vias condutivas abertas na membrana (principalmente canais) em um dado instante para aquele íon, se o estímulo extracelular causar, por exemplo, a abertura de canais para sódio, o peso do potencial de equilíbrio para o sódio sobre o valor do potencial de membrana aumentará em relação aos dos outros íons (Figura 9.14 A). Como o potencial de equilíbrio para o sódio, graças à atividade da bomba de Na^+/K^+, é positivo no citosol em relação ao extracelular e o potencial de repouso das células é negativo (graças à maior condutância de repouso ao potássio), a abertura desses canais para sódio causará uma despolarização. Despolarizações também podem ser induzidas pela abertura de canais para cálcio (Figura 9.14 B), já que esse íon tem a maior diferença de potencial eletroquímico através da membrana plasmática das células (o potencial de equilíbrio para o cálcio é da ordem de +120 mV, positivo no citoplasma).

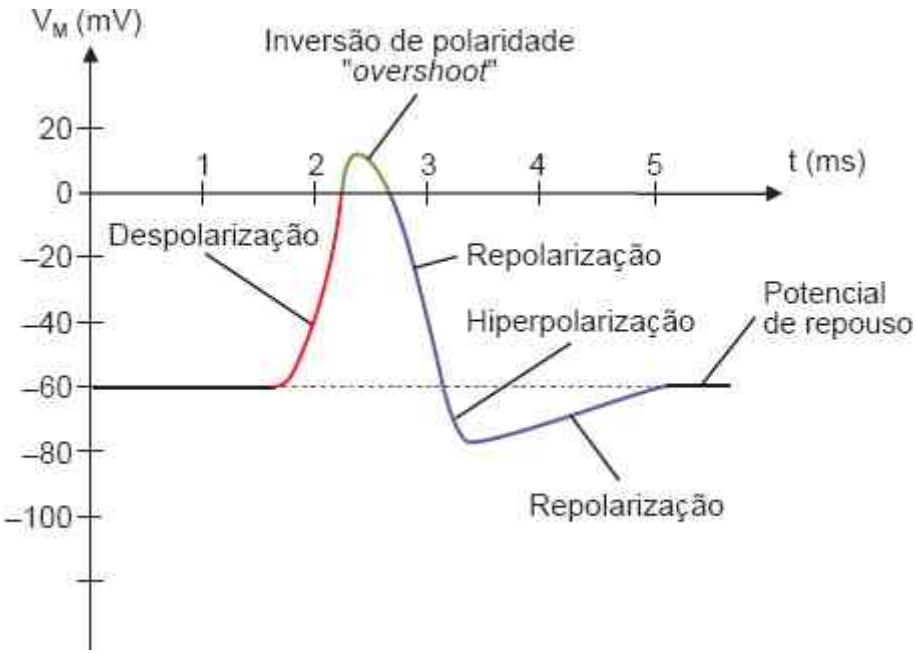


Figura 9.13 ■ Uso dos termos "despolarização", "hiperpolarização", "repolarização" e "inversão de polaridade" (*overshoot*) tendo um potencial de ação como exemplo.

Por outro lado, se o estímulo causar abertura de canais para potássio, considerando que o seu potencial de equilíbrio é mais negativo do que o potencial de repouso, aumentará o efluxo de íons potássio do meio intra para o extracelular, havendo, portanto, uma hiperpolarização (Figura 9.14 C superior). No entanto, há também canais para potássio que, na presença de seu estímulo específico, em lugar de se abrirem, fecham-se. Dessa forma, o efluxo de potássio (e, portanto, de cargas positivas) do citoplasma para o meio extracelular diminui, despolarizando a célula (Figura 9.14 C inferior).

Os canais para cloreto regulados por estímulos constituem um caso especial de modulação do potencial de membrana. Isso porque o potencial de equilíbrio para o cloreto tem valores distintos entre os diferentes tipos celulares, podendo ser

mais negativo, menos negativo, ou igual ao potencial de repouso da célula (Figura 9.15).

Em grande parte dos fenótipos celulares, o íon cloreto não é alvo de transporte ativo secundário, o que faz com que sua concentração intracelular seja determinada pela diferença de potencial de membrana que é definida pela condutância (ou permeabilidade) da membrana aos íons mantidos, por transporte ativo, fora do equilíbrio eletroquímico. Ou seja, o cloreto está em equilíbrio nessas células, obedecendo, em sua distribuição através da membrana plasmática, ao potencial de repouso, determinado principalmente pelo potássio e pelo sódio, através de suas diferenças de potencial eletroquímico ($\Delta\tilde{\mu}$) e a condutância relativa da membrana a eles.

Esse exemplo em que o cloreto está em equilíbrio no potencial de repouso pode parecer desimportante para a ocorrência de fenômenos elétricos nas células, já que seu potencial de equilíbrio não difere do potencial de repouso. Entretanto, quanto maior for a condutância da membrana de uma célula ao cloreto, menos excitável será a célula – isto é, mais difícil será um estímulo despolarizá-la ou hiperpolarizá-la.

Por que isso ocorre? Temos de considerar que nesses casos o cloreto está em equilíbrio (*i. e.*, sem fluxo resultante através da membrana) somente no potencial de repouso. Ou seja, se qualquer excurso no potencial de membrana ocorrer em relação ao repouso – seja uma despolarização ou uma hiperpolarização –, os íons cloreto não estarão mais em equilíbrio e fluirão através da membrana no sentido que restaure o seu equilíbrio termodinâmico, que se dá, como dito anteriormente, somente no potencial de repouso. Dessa forma, o cloreto acaba funcionando como um "tampão elétrico" do potencial de membrana, o que faz com que, quanto maior for a condutância a cloreto de uma célula que não expresse transportador ativo para esse íon, menos excitável seja a célula (mais difícil seja para um estímulo despolarizante ou hiperpolarizante alterar significativamente o potencial de membrana da célula). Com efeito, há tipos celulares em que a condutância da membrana em repouso ao cloreto é maior do que a condutância ao potássio. Exemplo disso são as fibras musculares esqueléticas. Isso garante que essas células não sejam excitadas por estímulos indevidos, mas estejam sob controle estrito do sistema nervoso, já que somente com a ativação da sinapse entre motoneurônio e fibra muscular – a junção neuromuscular (discutida no Capítulo 15, *Transmissão Sináptica*) – alcança-se uma despolarização intensa e localizada o bastante que vença o efeito estabilizador da condutância a cloreto nessas fibras.

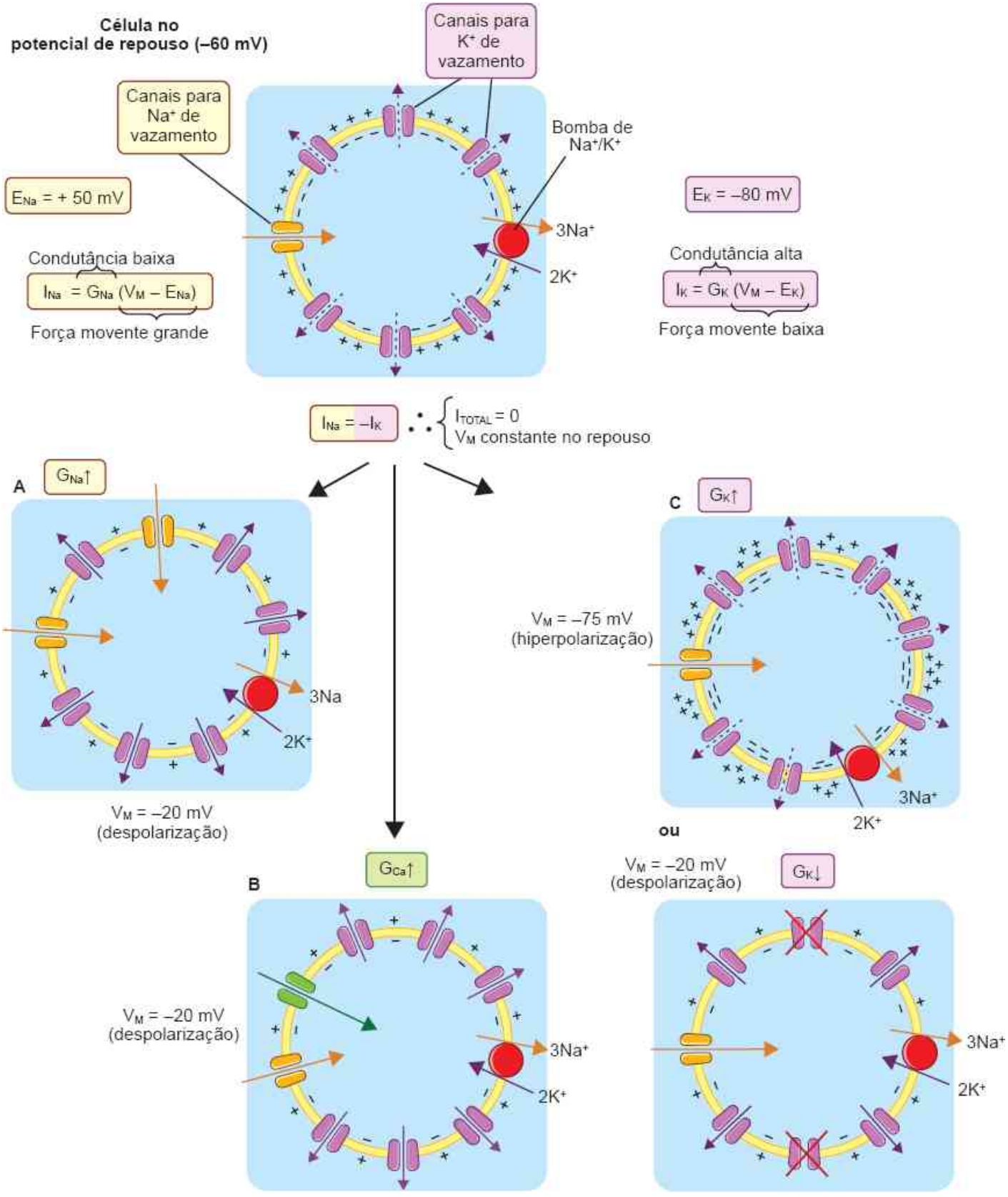


Figura 9.14 ■ Possíveis alterações no potencial de membrana induzidas por alterações das condutâncias aos íons.

No entanto, como já se pode inferir dessa discussão, há tipos celulares igualmente relevantes que apresentam sistemas de transporte ativo, basicamente secundário, para cloreto. Com isso, nessas células os íons cloreto não estão em equilíbrio através da membrana plasmática, e variações na condutância a esses íons diretamente alteram o valor do potencial de membrana. No exemplo mais comum desses casos, as células expressam majoritariamente o cotransportador potássio-cloreto (KCC) que, utilizando a diferença de potencial químico para o potássio, move íons cloreto do meio intra para o extracelular. Assim, se a condutância a cloreto aumentar, gera-se uma diferença de potencial eletroquímico para o cloreto através da membrana que promove fluxo resultante de cloreto para o citoplasma, deslocando o potencial de membrana para

valores mais negativos do que o potencial de repouso, em direção ao potencial de equilíbrio do cloreto – que, neste caso, é mais negativo do que o de repouso. Assim, no caso discutido, a abertura de canais para cloreto promove hiperpolarização.

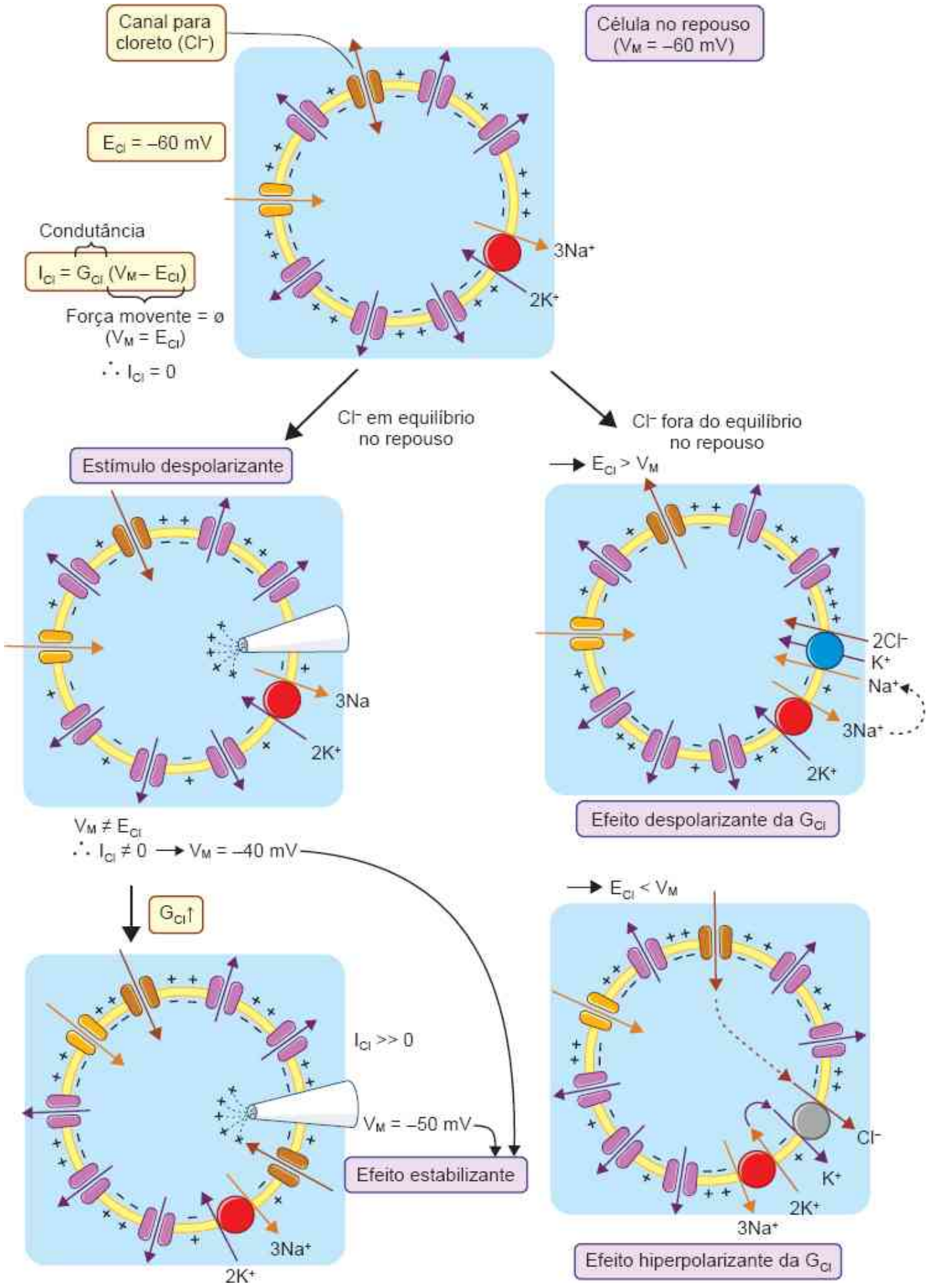


Figura 9.15 ■ Possíveis efeitos dos canais para cloreto sobre o potencial de membrana.

Por outro lado, há células em que, quanto aos transportadores de cloreto, prevalece a atividade dos cotransportadores sódio-potássio-2 cloretos (NKCC), nos quais a diferença de potencial químico para o sódio move íons potássio e cloretos (2 cloretos para cada sódio e potássio) contra o sentido de seus potenciais químicos, para o meio intracelular. No caso dessas células, como há transporte ativo secundário de cloreto para o citoplasma, sua tendência termodinâmica é de saída da célula, e, como o cloreto porta uma carga negativa, sua saída promove despolarização. Interessantemente, observa-se que durante o desenvolvimento do sistema nervoso, neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), que ativam canais para cloreto nas células pós-sinápticas, inicialmente têm ação despolarizante e depois adquirem atividade hiperpolarizante. O que ocorre é uma mudança no padrão de expressão gênica desses neurônios pós-sinápticos, em que no começo do desenvolvimento a atividade de NKCC prevalece, mas ao longo da ontogênese a atividade de KCC passa a predominar de tal forma que, no cérebro adulto, a resposta hiperpolarizante a esse neurotransmissor é a mais expressiva. Há fortes evidências de que essas sinapses precoces despolarizantes são fundamentais para a correta formação da circuitaria neural.

No caso de células excitáveis que apresentam potenciais de ação, todas as possibilidades discutidas anteriormente de variações do potencial de repouso ou de excitabilidade geralmente recebem denominações alternativas para os termos "despolarizante", "hiperpolarizante" e/ou "estabilizante". Isso porque se considera que a expressão da excitabilidade dessas células é justamente o surgimento nelas de potenciais de ação. Assim, estímulos sobre essas células que aumentam a probabilidade de disparo de potenciais de ação, ou aumentam a frequência com que os potenciais de ação são disparados, são ditos *estímulos excitatórios*. Por outro lado, se um estímulo diminui a frequência de potenciais de ação ou a probabilidade de disparo destes na célula, trata-se de um *estímulo inibitório*. Como discutiremos adiante, sabe-se que a geração de potenciais de ação é em geral promovida por despolarizações, enquanto inibições da excitabilidade são causadas ou por hiperpolarização ou por estabilização do potencial de repouso. Considerando os exemplos discutidos de modulação da condutância da membrana a íons inorgânicos, podemos resumir os efeitos e classificações no Quadro 9.1.

Tendo entendido de que modo variações das condutâncias aos íons podem afetar o potencial de membrana, resta compreender qual seria o significado adaptativo dessas variações e quais são os mecanismos moleculares desencadeados pelos diferentes estímulos que acabam por promover as alterações a eles associadas na condutância de canais iônicos específicos.

ALTERAÇÕES DO POTENCIAL DE MEMBRANA EM CÉLULAS EXCITÁVEIS

Esta parte do capítulo começou com a afirmação de que um fator fundamental para a manutenção da vida no nível das células – e, portanto, no de qualquer organismo vivo – é a capacidade de sensoriar o meio extracelular e traduzir esse sensoriamento em respostas adaptativas intracelulares, sendo alterações do potencial de membrana, a excitabilidade, uma das mais antigas formas de sensoriamento e consequente sinalização intracelular. Até aqui discutimos como são os mecanismos de sinalização elétrica por trás da excitabilidade. Isto é, havendo alterações na condutância de canais, em que sentido elas podem alterar o potencial de membrana e a excitabilidade. Todavia, para termos um quadro mais completo dessa importante propriedade celular que é a excitabilidade, ainda nos falta entender como são geradas as alterações de condutância desses canais.

De forma geral, podemos entender esses canais iônicos responsáveis pela excitabilidade celular como máquinas moleculares conversoras de energia (Figura 9.16). Cada tipo de canal excitável é especializado em captar mais ou menos energia em uma ou mais das formas em que ela pode ser encontrada (mecânica, térmica, elétrica ou química)[2] e investi-la no trabalho mecânico de alteração conformacional do canal. Essas variações da energia presente constituem aquilo que antes chamamos genericamente de *estímulo*. Assim, um estímulo térmico pode ser um aumento da temperatura; um mecânico, um aumento de pressão sobre a célula; um elétrico, uma variação do potencial de membrana;[3] e um químico, um aumento na concentração de um neurotransmissor na fenda sináptica, por exemplo. Para que um desses estímulos module um dado canal, basta que ele tenha algum requisito estrutural que lhe permita captar/sensoriar/responder a esse estímulo.

Por exemplo, no caso do neurotransmissor na fenda sináptica, se na membrana da célula pós-sináptica houver um canal com uma região extracelular que se ligue especificamente ao neurotransmissor e essa ligação promover uma alteração conformacional importante no canal, quanto maior for a concentração do neurotransmissor na fenda (em outras palavras, quanto maior for o seu potencial químico), maior será a probabilidade de uma molécula de neurotransmissor, em

seu movimento térmico, encontrar o seu sítio de ligação específico no canal (Figura 9.17). Dessa forma, quanto maior é a concentração do neurotransmissor, maior é a fração do tempo em que o canal permanece ligado a moléculas do neurotransmissor, e, portanto, maior o tempo em que o canal permanece com sua estrutura modificada pela interação com o neurotransmissor.

O trabalho mecânico de alteração conformacional do canal frente ao seu estímulo específico, por sua vez, redunda em alteração de a probabilidade do canal encontrar-se em um estado condutivo ou não condutivo, através da abertura ou fechamento das comportas (ou *gates*) do canal (ver Capítulo 10). Por fim, a alteração da condutância do canal promove alteração (aumento ou diminuição) do fluxo do íon através da membrana para o qual é seletivo, no sentido determinado pela $(\Delta\tilde{\mu})$ do íon. Assim, essas mudanças no fluxo iônico alteram o potencial de membrana, e ambos – fluxo iônico e ΔV_M – constituem um trabalho eletroquímico, consumindo $\Delta\mu$ do íon transportado. Porém, estando a célula viva, com mecanismos de transporte ativo para o íon funcionando, alimentados pelo metabolismo celular, a $(\Delta\tilde{\mu})$ do íon mantém-se constante e, consequentemen-te, o estado estacionário característico dos fenômenos biológicos também. Ou seja, é possível transformar a informação de que ocorreu um estímulo em algo (a ΔV_M) com que a célula excitável "sabe lidar", como um todo. Entretanto, nessa "tradução" da informação (estímulo) para essa "linguagem" que a célula entende (ΔV_M), há gasto de energia.

Quadro 9.1 ■ Efeitos de alterações das condutâncias iônicas em células excitáveis que geram potenciais de ação.

Íon permeante	Variação de condutância	Sentido do fluxo dado por $\Delta\tilde{\mu}_{íon}$ on no repouso	Efeito sobre V_M	Probabilidade/frequência de potenciais de ação
Na^+	↑	Influxo	Despolarização	Excitatório
Ca^{2+}	↑	Influxo	Despolarização	Excitatório
K^+	↑	Efluxo	Hiperpolarização	Inibitório
	↓		Despolarização	Excitatório
Cl^-	↑	Influxo	Hiperpolarização	Inibitório
		Nenhum	Estabilização	Inibitório
		Efluxo	Despolarização	Excitatório

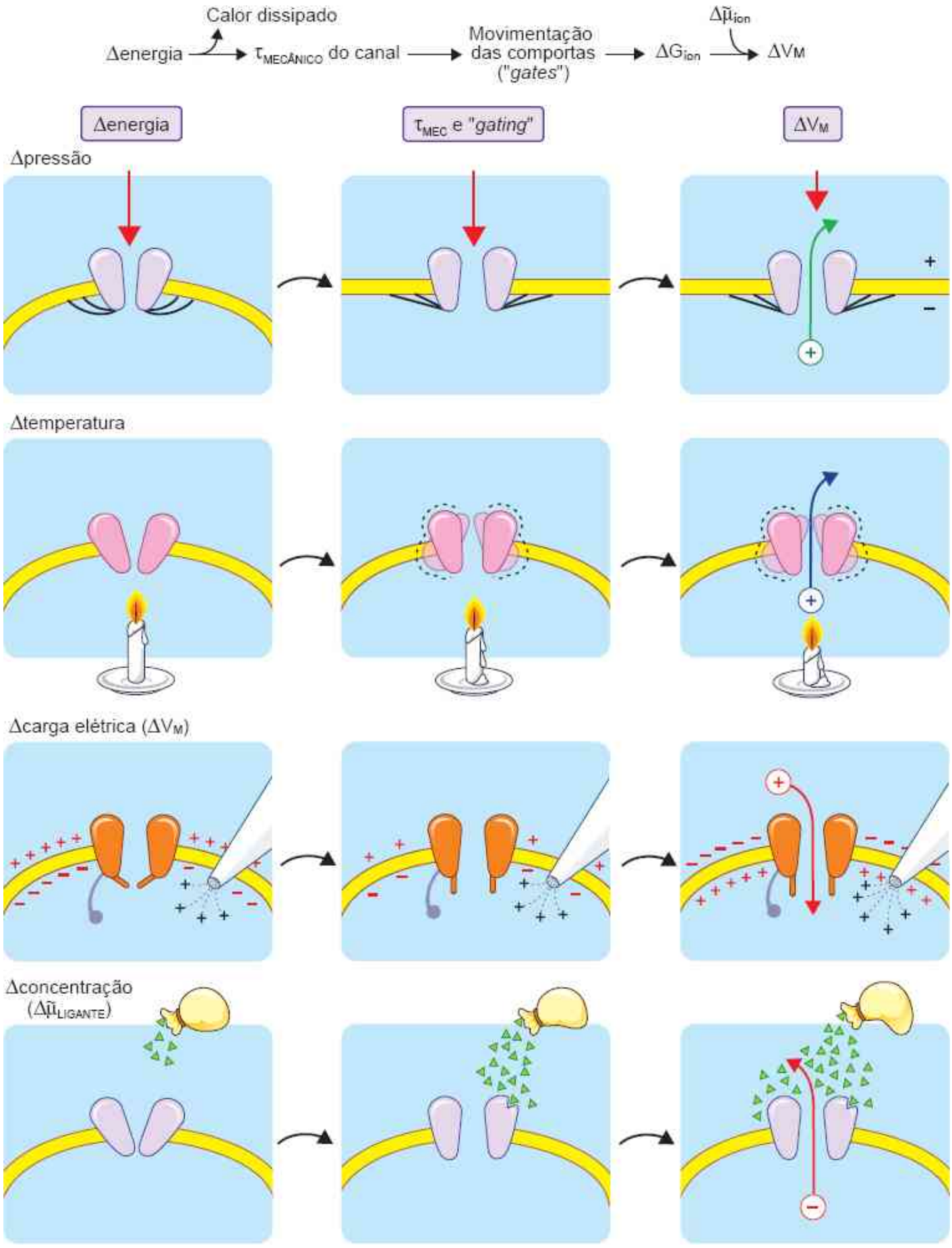


Figura 9.16 ■ Transdução de energia em variações do potencial de membrana por canais dependentes de pressão, temperatura, voltagem ou ligante.

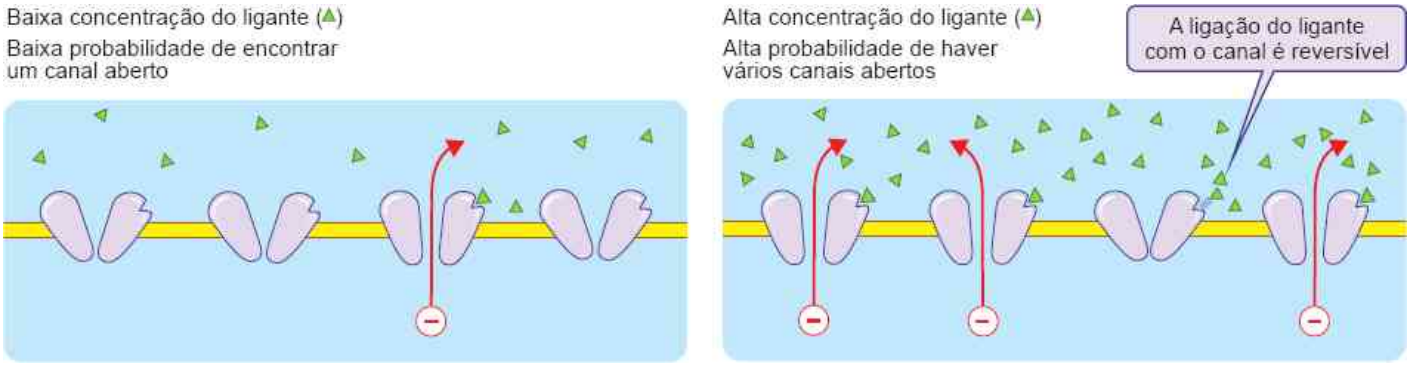


Figura 9.17 ■ Dependência da concentração de ligante sobre a resposta de uma população de canais dependentes do ligante. As moléculas de ligante estão representadas por *triângulos verdes*.

Toda essa sequência de eventos de conversão de energia, desde o surgimento do estímulo até a alteração do potencial de membrana em resposta ao estímulo, constitui um exemplo do importante conceito em biologia denominado *transdução de sinal*. Outros mecanismos de transdução de sinal são discutidos no Capítulo 3 e na Seção 4, *Neurofisiologia*. Com efeito, os fenômenos de transdução de sinal são particularmente importantes no funcionamento do sistema nervoso. Por exemplo, se a transdução de sinal ocorre em uma célula especializada em expressar os canais que detectam um dado estímulo, e essa célula constitui uma porta de entrada para o sistema nervoso da informação portada pelo estímulo, essa célula inteira é denominada *receptor sensorial*. Dependendo da natureza do estímulo que o receptor sensorial reconhece, este será chamado de termoceptor, mecanoceptor ou quimioceptor.

Continuando a discussão sobre a nomenclatura, mas retornando aos canais especializados em reconhecer os diferentes estímulos, como esses canais mudam sua atividade na dependência de haver ou não estímulo, eles podem ser chamados de canais sensíveis, ou dependentes, ou regulados ou operados pelo estímulo. Todos esses termos são sinônimos, mas diferentes textos podem usar uma ou outra denominação. Aqui preferimos usar o termo *canal dependente*. Assim, podemos ter *canais dependentes de temperatura*, *dependentes de pressão* ou *tensão mecânica*, *dependentes de voltagem* ou *dependentes de ligante* (ver Figura 9.16). Estes últimos podem ser exemplificados pelo caso discutido anteriormente, em que o neurotransmissor se liga a um canal especializado em reconhecê-lo, através de um sítio de ligação específico (ver Figura 9.17).

Receptores na Fisiologia e na Farmacologia | Mesma palavra, mas diferentes significados

Os canais dependentes de ligante podem causar alguma confusão para o estudante, considerando outros nomes que também podem receber. A Farmacologia, por exemplo, enxerga a interação entre uma molécula e o canal dependente dela, do ponto de vista dessa molécula que se liga especificamente ao canal. Assim, esse mesmo canal que chamamos, na Fisiologia Celular, de "canal dependente de ligante" é, para a Farmacologia, um "receptor para a molécula", que, no caso, funciona como um canal que passa a estar aberto ou fechado na presença da molécula. Note-se, portanto, que o mesmo termo "receptor" é empregado em dois contextos bem distintos. Para a Farmacologia, receptor é uma proteína que se liga a uma molécula de forma específica, ou seja, é um *receptor molecular*. Além disso, para a Farmacologia, se o receptor molecular é um canal modulado pela sua ligação específica à molécula em questão, este pertence a uma classe de receptores denominada *receptores ionotrópicos*, já que sua ativação envolve alteração nos fluxos iônicos através da membrana. Já para a Fisiologia, um receptor, se for sensorial, é uma célula.

Se os usos do termo "receptor" nesses diferentes contextos não ficam claros, podemos chegar a considerações que, apesar de corretas, podem parecer extremamente confusas para um leigo. Por exemplo, é correto afirmar que um receptor para o gosto amargo (*i. e.*, uma célula quimioceptora) tem receptores específicos para algumas aminas (ou seja, um receptor molecular que reconhece padrões moleculares específicos, associados à percepção de amargo).

Algo que já deve ter sido intuído até aqui é que quanto mais intenso é o estímulo, maior é a fração do tempo em que o canal dependente dele permanece no estado de condutância determinado pela sua interação com o estímulo. Considerando que uma dada célula excitável deve expressar mais de um desses canais, quanto mais intenso é o estímulo, analogamente maior é o efeito resultante sobre o potencial de membrana da célula. Assim, a resposta sobre o potencial de membrana é

proporcional à intensidade do estímulo e é chamada de *potencial graduado*, independentemente de ele causar despolarização, hiperpolarização ou estabilização do potencial de membrana.

Os potenciais graduados podem receber nomes diferentes dependendo da célula em que ocorrem. Por exemplo, em uma célula pós-sináptica de uma sinapse química (Figura 9.18), se o neurotransmissor ligar-se ao seu canal dependente específico e com isso surgir um potencial graduado despolarizante, tal potencial graduado será chamado de *potencial excitatório pós-sináptico* (PEPS). Por outro lado, se o efeito da ligação do neurotransmissor ao seu canal dependente for de estabilização do potencial de membrana ou de hiperpolarização, o potencial graduado registrado será denominado *potencial inibitório pós-sináptico* (PIPS). Além desses exemplos na sinapse, se o potencial graduado ocorre em um receptor sensorial e em resposta ao seu estímulo sensorial específico, ele pode ser chamado de *potencial receptor*, ou *potencial de receptor*.[4]

E o que um potencial graduado causa na célula em que ele ocorre? Essa pergunta não tem uma resposta única, pois o que acontecerá depende do fenótipo celular. Ao longo dos capítulos seguintes serão explicadas algumas das consequências celulares do surgimento de um potencial graduado, nos diferentes sistemas orgânicos em que podem ocorrer. Neste capítulo discutiremos uma das possíveis consequências dos potenciais graduados que é observada em vários desses sistemas: o potencial de ação.

O potencial de ação é um evento elétrico desencadeado por canais dependentes de voltagem e que se propaga no espaço.

Você já se perguntou como consegue, ao pisar em uma tachinha com o dedão descalço, perceber a dor e retirar o pé em uma rápida fração de segundo? Então você examina o pé e vê que nem chegou a se machucar mesmo. Na verdade o que ocorreu é que o seu sistema nervoso, nesse ínfimo intervalo, conseguiu:

- Sentir o contato com o objeto pontiagudo (através da geração de um potencial de receptor)
- De alguma forma – que discutiremos nesta seção – conduzir essa sensação para a sua medula espinal
- Processar ali, rapidamente, a sensação de pressão localizada, por neurônios medulares, que geraram um comando sobre outros neurônios ditos motores – ou motoneurônios
- Da mesma forma, por enquanto obscura, com que a sensação de contato com a tachinha “subiu” para a medula, “descer” esse comando pelos motoneurônios, que informaram seus terminais pré-sinápticos para que liberassem uma grande quantidade de neurotransmissor que causa PEPS muito intensos em fibras esqueléticas de vários grupos musculares.

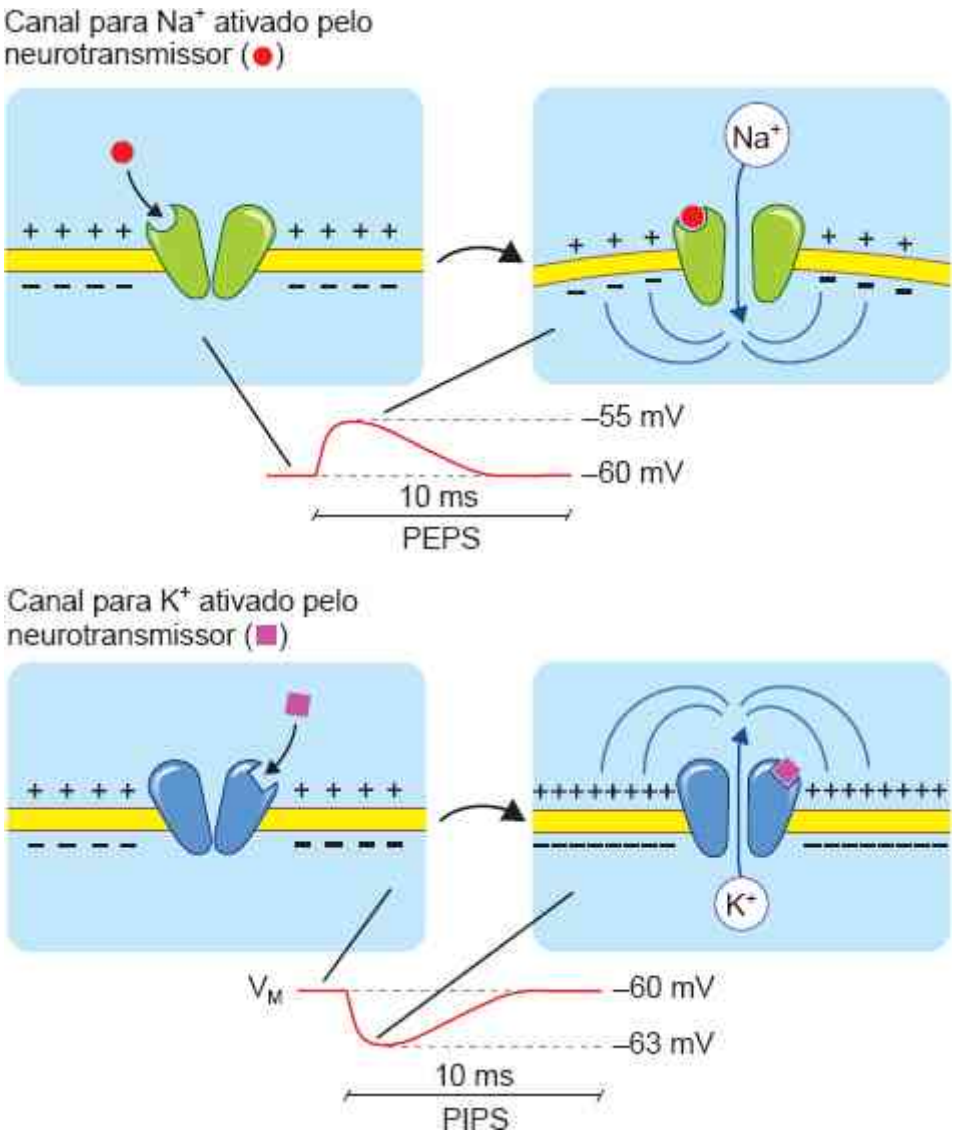


Figura 9.18 ■ Potenciais pós-sinápticos que podem ser induzidos pela ligação de neurotransmissores a diferentes receptores que sejam canais dependentes do neurotransmissor. Exemplos de potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) e potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS).

Considerando que as fibras musculares esqueléticas são células muito grossas e compridas (algumas com vários centímetros de comprimento), mesmo a informação de que o PEPS ocorreu deve caminhar por distâncias enormes na escala celular para a resposta de contração muscular de retirada do pé ser tão rápida a ponto de você nem se ferir com a tachinha. E, como dito, tudo isso pode acontecer um pouco antes mesmo de você perceber a dor associada à pressão sobre a tachinha.[5]

Como essa sequência de eventos assim complexa pode ocorrer tão rapidamente, sendo que, em um adulto de 1,80 m, a distância entre a ponta do dedão do pé e o local na medula em que a sensação de pressão é processada é de 1,30 m aproximadamente? Considerando esse arco de eventos sequenciais e automáticos (chamado de arco reflexo) – em que a informação sensorial "sobe" do dedão do pé até a medula, é ali processada, e um comando de retirada do dedão "desce" a mesma distância –, é possível estimar a velocidade com que esse trajeto todo é percorrido? Medidas em voluntários mostraram que o tempo entre o estímulo de pressão pontiaguda no pé e a resposta muscular de retirada está por volta de 0,1 s, o que corresponde a uma velocidade de 26 m/s (aproximadamente 94 km/h). Para efeito de comparação, a maior velocidade já atingida por um corredor humano até 2017 (Usain Bolt, o recordista nos 100 m rasos) é de 44,72 km/h, uma velocidade bem menor do que aquela estimada aqui para a velocidade de transmissão e processamento neural da informação.

Esse exemplo simples serve para mostrar que há soluções biológicas extremamente eficientes que garantem uma enorme capacidade de transmissão rápida de informação pelo sistema nervoso e nos músculos do nosso corpo. No entanto, fica claro que essa transmissão não pode ser decorrente da difusão de moléculas de neurotransmissor ao longo de todo o trajeto, como é discutido no Capítulo 8. Com efeito, se considerássemos que são só moléculas do neurotransmissor acetilcolina que carregam a informação desde o receptor sensorial até a sinapse motora, por difusão em uma única

dimensão (o que já acelera bastante a velocidade de difusão em relação à nossa realidade 3D), como seu coeficiente de difusão D é de $4{,}0 \times 10^{-4}$ $\mu m^2 \cdot \mu s^{-1}$, a distância percorrida é de 2,6 m ($\equiv$ 2.600.000 μm) e o tempo aumenta com o quadrado da distância, uma molécula de acetilcolina conseguiria realizar esse percurso em 1.333.739 anos![6]

Porém, se a mesma molécula de acetilcolina tivesse de se difundir por uma distância igual à espessura da membrana plasmática (cerca de 10 nm), ela o faria dentro de 0,6 ms. Íons Na^+ e K^+ são bem menores do que a acetilcolina, tendo coeficientes de difusão maiores em uma ordem de grandeza do que o do neurotransmissor ($1{,}334 \times 10^{-3}$ e $1{,}957 \times 10^{-3}$ $\mu m^2 \cdot \mu s^{-1}$, respectivamente). Assim, podem atravessar a membrana em intervalos menores do que 0,03 ms. Isso sem considerar o efeito da diferença de potencial elétrico através da membrana. Nisso reside a resposta para a charada de como a informação pode ser transmitida tão rapidamente por células excitáveis, cobrindo longas distâncias: ela está baseada na rapidíssima movimentação de cargas iônicas através da membrana da célula excitável que perturbam instantaneamente os outros íons que já estavam no citoplasma da célula (Figura 9.19 A). Imaginando que essa célula seja aproximadamente cilíndrica e tenha um comprimento de mais de 1 metro[7] e uma membrana perfeitamente impermeável aos íons, a única possibilidade que os íons citoplasmáticos têm de responder à perturbação elétrica causada pelas cargas iônicas entrantes é se repelirem ou se atraírem, dependendo de sua polaridade, ao longo do eixo da célula. Em outras palavras, uma corrente elétrica de natureza iônica seria conduzida ao longo do citoplasma da célula.

Nesse exemplo hipotético de uma membrana com resistência elétrica infinita, um íon sódio faria, portanto, com que outro íon positivo monovalente qualquer presente em um dos extremos da célula se afastasse instantaneamente do íon sódio inicial, contanto que houvesse outros íons entre ambos, que seriam influenciados pelo campo elétrico do íon sódio e se influenciariam sequencialmente, através de seus próprios campos elétricos, até que o íon positivo na extremidade celular fosse alcançado. Uma analogia que cabe aqui é a de várias bolas de bilhar orientadas lado a lado em uma reta (Figura 9.19 B). Se o jogador acertar, em uma tacada, uma nova bola naquela que está em uma das pontas desse arranjo, o impulso se propagará pelas bolas intermediárias, sem estas se moverem, e somente a última bola, na outra extremidade, efetivamente se moverá. Ou seja, o movimento da bola que foi tacada pelo jogador *equivale* ao movimento da última bola na ponta oposta, mas o movimento inicial e o final, apesar de serem equivalentes, foram realizados por bolas de cores diferentes – mas, ainda assim, por bolas de bilhar. Fazendo aqui as correspondências dessa analogia com o fenômeno biológico, a bola tacada pelo jogador seria o íon sódio que atravessou a membrana, as bolas intermediárias seriam os íons citoplasmáticos que conduzem a corrente elétrica gerada pela entrada do íon sódio, e a última bola representa o cátion monovalente que se move no extremo distal, no sentido do eixo central dessa célula excitável cilíndrica. Esse tipo de condução de corrente elétrica por íons dentro do citoplasma de uma célula que é gerada pela movimentação de cargas através da membrana plasmática é chamada de *condução (ou corrente) eletrotônica*.

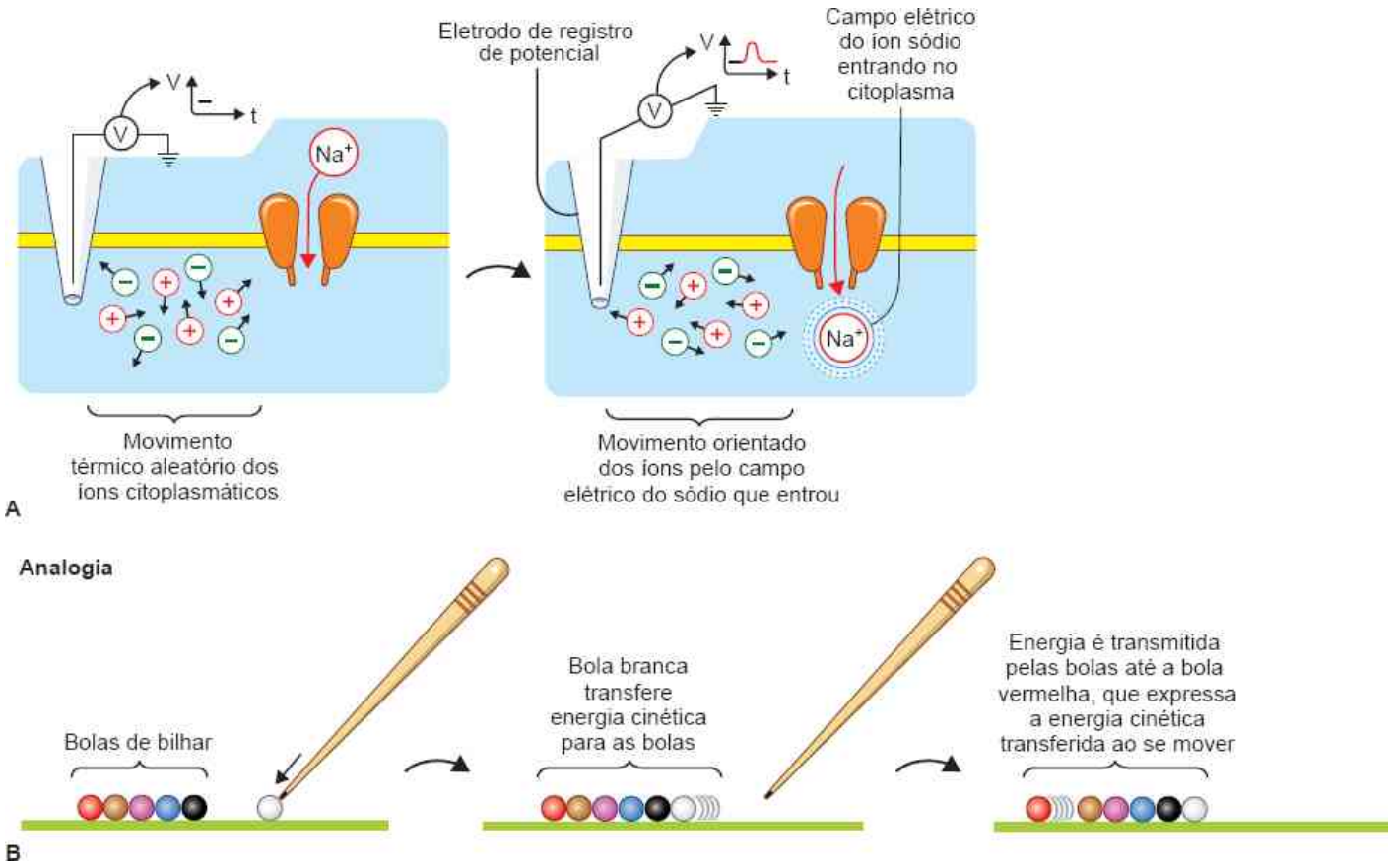


Figura 9.19 ■ **A.** Repulsão/atração entre íons citoplasmáticos como origem da corrente eletrotônica. **B.** Analogia do bilhar para a corrente eletrônica: a bola branca representa o íon Na que entrou no citoplasma, e as bolas coloridas, os íons citoplasmáticos com que o Na^+ interage.

▸ A capacitância e a resistência da membrana limitam a velocidade e o alcance da transmissão elétrica de informação em uma célula excitável. Uma transmissão rápida de sinal elétrico ao longo de uma célula seria conseguida facilmente se: (1) o sinal em si se estabelecesse muito rapidamente, e (2) tivesse um grande alcance no espaço – isto é, com perda pequena de intensidade ao se afastar do ponto em que foi inicialmente gerado.

Porém, como não existe perfeição na Biologia, não há célula com uma membrana perfeitamente impermeável às cargas elétricas dos íons. Muito pelo contrário, a membrana plasmática é um isolante bastante ineficiente, se comparada com outros materiais como plástico ou borracha. Mesmo assim, as membranas celulares são um isolante eficiente o bastante para permitir a separação de cargas iônicas entre os meios intra e extracelular, sendo por isso a região em que ocorre a diferença de potencial elétrico que chamamos de potencial de membrana e, portanto, sendo um capacitor (ver "Gênese do Potencial de Membrana"). Nesse sentido, é um capacitor muito eficiente, pois, por ser muito delgada, a membrana permite que a energia potencial elétrica associada à separação das cargas seja relativamente baixa. Isso porque as cargas em um lado e no outro da membrana estão muito próximas e seus campos elétricos praticamente se anulam, reduzindo o custo energético associado à perda da eletroneutralidade nos meios intra e extracelular (Figura 9.20). Assim, a membrana consegue armazenar uma quantidade muito grande de cargas sem que isso gere uma grande diferença de potencial elétrico. Em outras palavras, a variação da quantidade de cargas separadas pela membrana tem um efeito relativamente pequeno sobre o potencial de membrana. Essa característica tem um efeito positivo, por exemplo, em transportadores que realizam transporte acoplado, pois grandes quantidades de substância podem ser movidas sem que o potencial de membrana varie muito e, portanto, sem repercussões importantes sobre o "combustível" desse transporte, o $(\Delta\tilde{\mu})$ do íon movente. Por outro lado, essa mesma *característica capacitiva da membrana* faz com que uma quantidade relativamente grande de cargas tenha de ser transportada através da membrana para que o potencial de membrana seja variado, o que impõe um intervalo de tempo para esse carregamento da membrana, limitando assim a velocidade com que uma variação de potencial elétrico (um potencial graduado) ocorre em dado ponto da membrana de uma célula (ver Aplicação 10). Ou seja, quanto maior a capacitância da membrana, maior o tempo para que seu potencial de membrana possa ser variado.

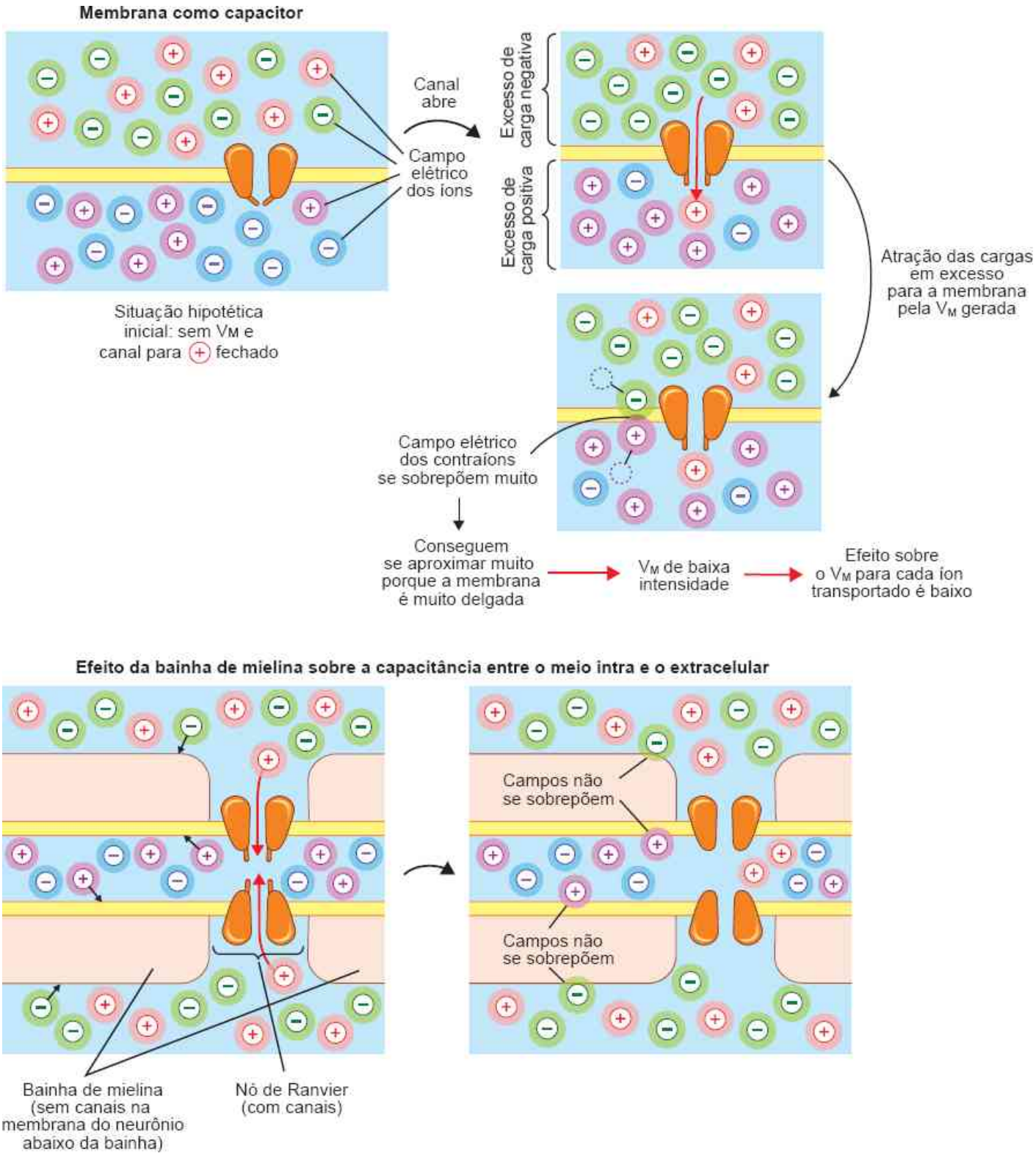


Figura 9.20 ■ Capacitância elétrica da membrana e o efeito da bainha de mielina sobre ela.

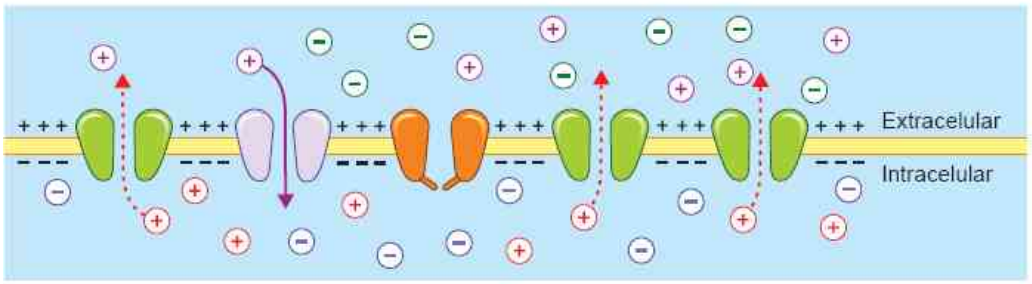
Como a capacitância é diretamente proporcional à área da membrana e inversamente proporcional à sua espessura (ver equação 9.4), células pequenas têm um tempo de carregamento relativamente curto. Nos vertebrados e em alguns invertebrados – como minhocas, camarões e algumas espécies de zooplâncton –, surgiu uma adaptação exclusiva do sistema nervoso que diminui a capacitância efetiva dos neurônios ao aumentar a espessura do isolante que separa os meios intra e extracelular e, portanto, diminui o efeito de neutralização mútua dos campos elétricos dos íons que constituem as cargas opostas entre os meios. Essa adaptação é a *bainha de mielina* (ver Figura 9.20), que é formada por células acessórias aos neurônios[8] que apresentam regiões com citoplasma praticamente inexistente, delimitadas por uma membrana muito pobre em proteínas, mas rica no lipídio de membrana esfingomielina. Essas regiões se enrolam em torno de axônios (e, raramente, de dendritos), compondo assim um revestimento lipídico dos segmentos axonais, semelhante à bainha de uma espada – daí o nome dessa estrutura. Assim, a membrana do neurônio em contato com a bainha de mielina

fica “encapada” por uma grossa camada de material isolante, o que, além de diminuir a capacitância efetiva da membrana, afastando os meios intra e extracelular entre si, também aumenta a resistência efetiva de sua membrana, o que também tem repercussões sobre a transmissão elétrica nessas células, como veremos a seguir. Entre uma célula formadora de bainha e outra ao longo da fibra, há uma pequena área de membrana do axônio que fica exposta ao meio extracelular. Essas regiões são chamadas de *nós de Ranvier*, onde são encontrados com grande densidade canais para sódio e potássio dependentes de voltagem e canais de vazamento.

Voltando à questão da ineficiência da membrana como isolante, fica claro que a resistência elétrica da membrana não pode ser infinita, pois ela contém canais que conduzem íons entre os meios intra e extracelular. Assim, comparando ao exemplo da célula cilíndrica hipotética, com membrana impermeável aos íons e sua analogia com o bilhar (ver Figura 9.19), os íons citoplasmáticos em uma célula real não estão restritos a se movimentarem somente dentro do citoplasma conduzindo corrente quando perturbados pelo influxo do sódio. Também podem movimentar-se pelos canais de vazamento da membrana e saírem do citoplasma (ou íons extracelulares entrarem pelos mesmos canais), o que dissipa, ao longo do eixo da célula, a transmissão do efeito do campo elétrico do íon sódio entrante (Figura 9.21 A). Ou seja, a existência de uma resistência elétrica de membrana finita (*i. e.*, de uma condutância de membrana mensurável) limita o alcance de um potencial graduado ao longo de uma célula excitável alongada. Todavia, quanto maior for a resistência da membrana, maior o alcance espacial da ΔV_M, deflagrada pelo estímulo, na célula. Uma estratégia evolutiva que aumenta a resistência elétrica entre os meios intra e extracelular é a bainha de mielina, que, dessa forma, não só acelera a velocidade do sinal elétrico em um ponto da membrana, mas também seu alcance à distância.

Entretanto, ao determinarem a resistência da membrana, os canais de vazamento não afetam somente o alcance espacial do potencial graduado. Quanto maior é a densidade de canais de vazamento no sítio de geração do potencial graduado, menor a intensidade máxima do potencial que é registrada e também menos tempo dura esse evento. Considerando que o potencial graduado é uma variação de voltagem sobre o potencial de repouso – que é uma situação estacionária, na qual a soma das correntes dos diferentes íons através da membrana é nula –, as forças moventes dos íons pelos seus canais de vazamento seletivos ($V_M - E_{íon}$) são alteradas pela mudança do V_M constituída pelo potencial graduado. Assim, as correntes iônicas veiculadas pelos canais de vazamento são alteradas, sem haver, no entanto, alteração da condutância intrínseca dos canais, pois:

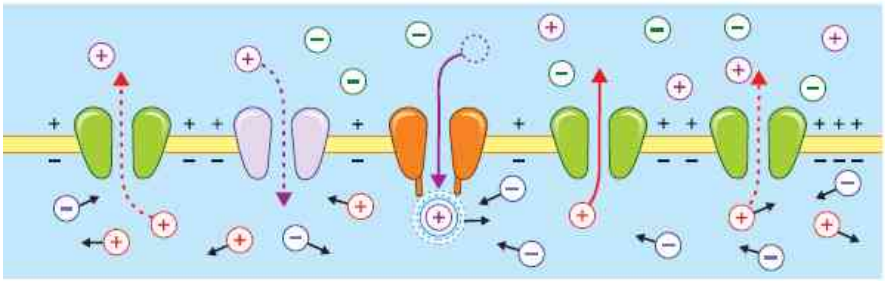
$$I_{ion} = \overleftrightarrow{G_{ion}} \times (V_M - E_{ion}) \uparrow\downarrow \qquad (9.27)$$



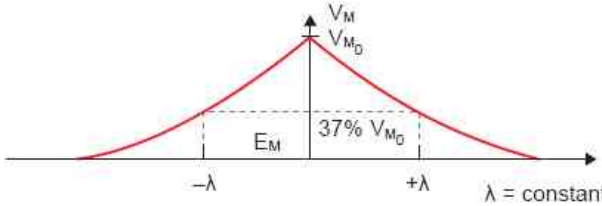
1 mm

Situação de repouso
(V_M = –70 em toda a membrana:
soma das correntes pelos canais
para sódio e potássio de vazamento é nula)

Canal para sódio
dependente abre-se



V_M = –70 mV (repouso) | V_M = –60 mV | V_M = –50 mV | V_M = –60 mV | V_M = –70 mV (repouso)



λ = constante de espaço

A

Legenda

= Canal para Na^+ de vazamento

= Canal para K^+ de vazamento

= Canal para sódio dependente (de temperatura, por exemplo)

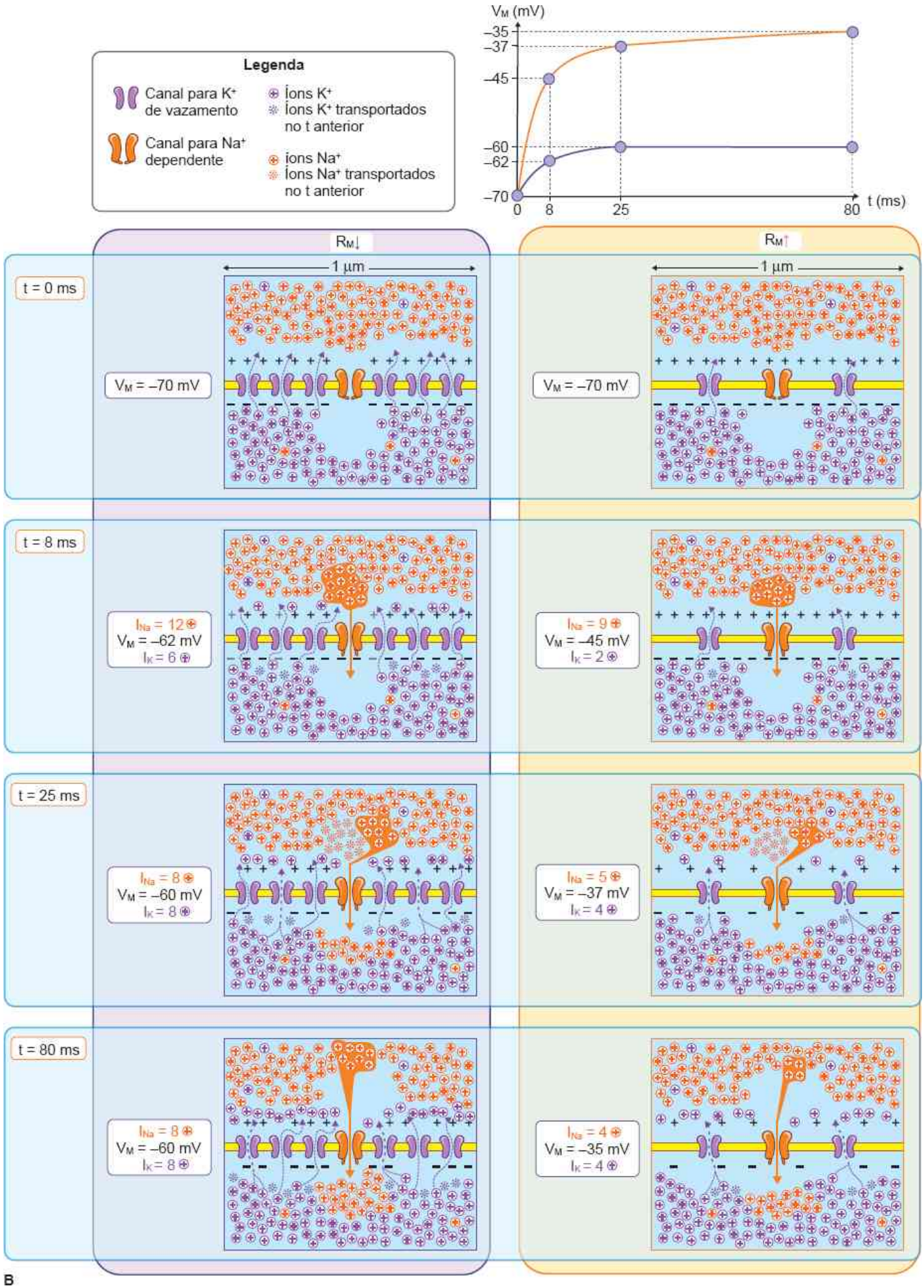


Figura 9.21 ■ **A.** Efeito da resistência da membrana sobre o alcance de variações do potencial de membrana no espaço. **B.** Efeito da resistência da membrana sobre o intervalo de tempo para o estabelecimento de um novo patamar de

potencial de membrana frente a injeções de corrente. Os esquemas em fundo laranja e a curva laranja no gráfico correspondente à situação de alta R_M. Os esquemas em fundo roxo e a curva roxa no gráfico, à de baixa R_M.

Como ilustra a Figura 9.21 B, essas correntes de vazamento se contrapõem às mediadas pelos canais dependentes do estímulo. Além disso, repolarizam a membrana quando o estímulo cessa e os canais dependentes retornam para seu estado de repouso. Portanto, quanto maior for a densidade de canais de vazamento, maiores serão as correntes que tendem a trazer o potencial de membrana ao seu valor de repouso, o que limita a intensidade do potencial graduado e o repolariza ao potencial de repouso mais rapidamente, restringindo a duração do sinal elétrico.

Além de afetar o alcance espacial do sinal elétrico, a resistência da membrana, como a capacitância, também afeta a velocidade de propagação do sinal na célula (ver Figura 9.21 B). Aqui, entender o que ocorre é um pouco mais complicado do que o que foi discutido para a capacitância, pois a relação entre o tempo de carregamento da membrana e a resistência de membrana é mais complexa. Com efeito, a equação que descreve quanto tempo o carregamento da membrana demora para atingir uma dada ΔV_M, em função da corrente injetada e da capacitância e resistência da membrana, mostra que o tempo de carregamento depende da resistência em dois pontos:[9]

$$t = R_M C_M \ln\left(1 - \frac{\Delta V_M}{i_{inj} R_M}\right) \qquad (9.28)$$

Inicialmente podemos pensar que, já que o potencial graduado é devido à injeção de íons através dos canais dependentes do estímulo, se houver ao redor desses canais dependentes também canais de vazamento, os íons injetados poderiam "escapar", pelos canais de vazamento, de conduzir corrente eletrotônica. Assim, em um primeiro momento, uma membrana com menor densidade de canais de vazamento (ou revestida por bainha de mielina) retém mais eficientemente no citoplasma as cargas injetadas em decorrência do estímulo do que uma membrana com grande densidade de canais de vazamento (ou sem bainha de mielina). Isso implicaria que uma célula com poucos canais (alta resistência) tivesse uma velocidade maior de variação do seu potencial de membrana do que uma com muitos canais (alta condutância).

No começo isso de fato acontece. No entanto, como a facilidade de retenção de cargas na célula com poucos canais é maior, mais tempo demora para que, ao final, a célula atinja um novo potencial de membrana estável, mais intenso do que aquele que se atinge na célula vazada. Em ambos os casos, um novo estado estacionário é alcançado nas duas células, no qual a corrente iônica que vaza pelos canais de vazamento se iguala em intensidade, mas não em sentido, àquela injetada pelos canais dependentes. Na célula com alta resistência de membrana, essa corrente é atingida à custa de mais força movente ($I = V_M\uparrow/R_M\uparrow$), enquanto na com baixa resistência o mesmo valor de corrente é atingido em uma força movente menor, pois a facilidade que os íons encontram para cruzar a membrana é maior ($I = V_M\downarrow/R_M\downarrow$). Assim, se o efeito biológico do potencial graduado depender da velocidade inicial de variaçãodo potencial de membrana, ou de uma variação final de potencial mais intensa (ainda que mais demorada), isso será conseguido em células que tenham baixa densidade de canais de vazamento ou tenham bainha de mielina. O tempo característico para que um dado ponto da membrana se carregue até certo valor de V_M é produto, portanto, tanto de $R_M$quanto de C_M (ver Aplicação 9), sendo descrito pela constante de tempo da membrana (τ):

$$\tau = R_M \times C_M \qquad (9.29)$$

Até aqui vimos que há dois fatores que afetam a velocidade com que um sinal elétrico (uma variação no V_M) se desenvolve – a capacitância e a resistência elétricas da membrana – e um fator que afeta o alcance desse sinal no espaço – novamente a resistência da membrana. Há ainda outro fator do qual o alcance do sinal elétrico depende: a dificuldade que a corrente eletrotônica encontra para ser conduzida pelo citoplasma, o que é denominado *resistência elétrica axial* (Figura 9.22). Se a resistência axial (R_A) for alta, naturalmente será dificultado o fluxo de íons pelo citoplasma quando eles são perturbados pela entrada de cargas promovida pelos canais dependentes na presença de seus estímulos específicos. Assim, se a condução é dificultada no citoplasma, maior é a chance de os íons também "escaparem" pelos canais de vazamento na membrana. Uma analogia seria o fluxo de água por duas mangueiras com vários furos (ver Figura 9.22): se houver um entupimento em algum ponto de uma das mangueiras, maior altura a saída de água pelos furos alcançará antes do entupimento e menor essa altura nos furos que se seguem à região entupida. Isso significa que o perfil de pressão cai mais intensamente ao longo do comprimento da mangueira entupida, e justo ao redor da região entupida, em relação à mangueira desobstruída, cujo perfil de pressão cai homogeneamente ao longo de seu comprimento. Nesse exemplo

hidráulico, a mangueira é análoga à membrana; o fluxo de água, à corrente eletrotônica; os furos, aos canais de vazamento; o entupimento, à resistência axial; e a altura alcançada pela água nos furos, ao potencial de membrana em cada ponto.

Entretanto, do que depende a resistência axial? Como ela pode ser reduzida, aumentando o alcance da ΔV_M? O citoplasma na realidade não é um meio homogêneo, pois nele há um grande amontoamento de proteínas solúveis e insolúveis (p. ex., citoesqueleto) e de organelas que restringem em maior ou menor grau a movimentação dos íons. Se o segmento celular que estivermos considerando for muito fino, por exemplo, há grande probabilidade de os íons, em seu movimento térmico, chocarem-se com o meio não condutor da membrana, dissipando parte da sua energia cinética orientada no sentido axial, que por sua vez deriva da energia potencial elétrica adquirida com o fluxo de íons na membrana através dos canais ativados pelo estímulo. Se, porém, o raio desse segmento for dobrado, a área de citoplasma por onde os íons podem conduzir corrente eletrotônica será quadruplicada, pois, lembrando que Área = $\pi \cdot (\text{raio})^2$, tem-se que $\text{Área}_{inicial} = \pi r^2$ e $\text{Área}_{final} = \pi(2r)^2 = 4(\pi r^2) = 4(\text{Área}_{inicial})$. Ou seja, a facilidade que os íons encontram em conduzir corrente pelo citoplasma quadruplica. Ao mesmo tempo, a área de membrana que poderia atrapalhar a condução eletrotônica é somente dobrada, pois o perímetro do segmento correspondente à membrana é função direta do raio (Perímetro = $2\pi r$) e a área de membrana do segmento fica sendo Área de membrana = (Perímetro) · (Comprimento do segmento). Assim, o saldo de se ter um segmento de célula com diâmetro de citoplasma dobrado claramente favorece a redução da resistência axial, aumentando o alcance do potencial graduado no espaço.

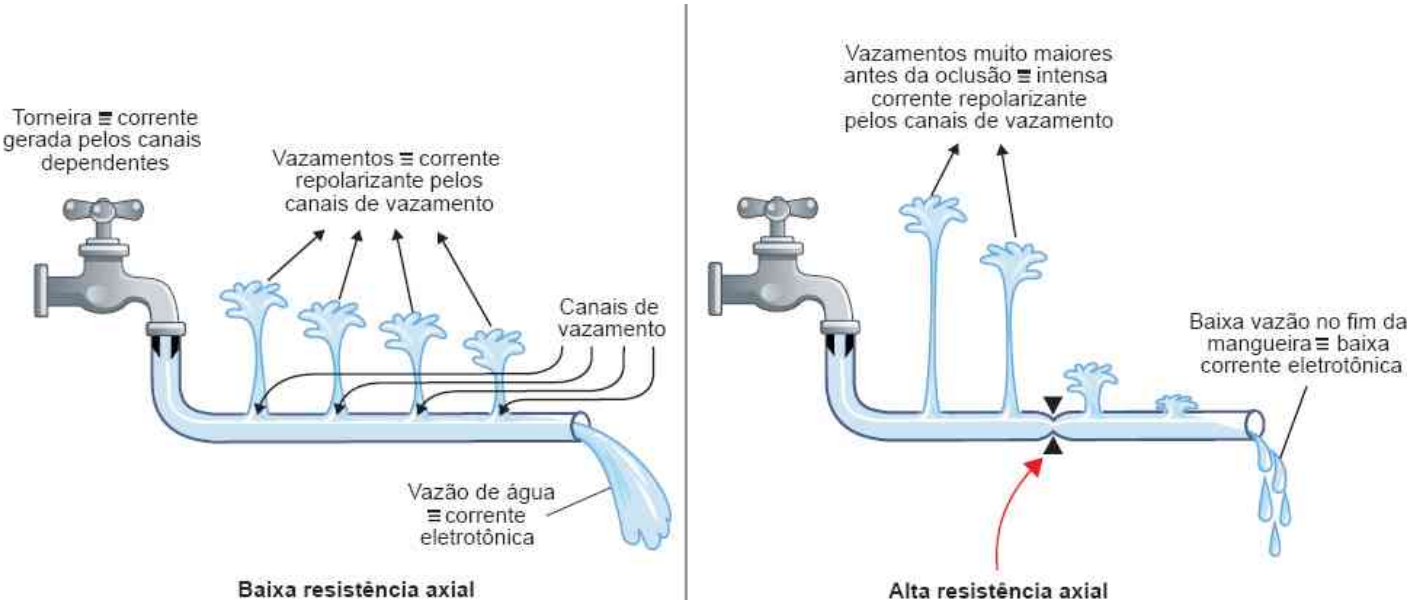


Figura 9.22 ■ Analogia hidráulica para o efeito da condutância axial citoplasmática sobre a condução eletrotônica e o alcance de variações do potencial de membrana no espaço.

Como a resistência de membrana (R_M) e a resistência axial (R_A) afetam o alcance espacial de uma ΔV_M, mas com efeitos inversos, o decaimento do V_M em função do espaço pode ser descrito quantitativamente pela seguinte equação:

$$V_M(x) = V_M(0) \times e^{-x/\lambda} \qquad (9.30)$$

em que $V_M(x)$ é o valor do potencial de membrana em função do espaço (x), $V_M(0)$ é o valor do potencial de membrana no ponto $x = 0$ (p. ex., onde se localiza o canal dependente de estímulo que deu início à perturbação do V_M), e λ é a chamada constante de espaço da membrana, sendo a distância em que V_M perdeu 63% de seu valor em relação àquele no ponto $x = 0$ (ver Figura 9.21 A). A constante de espaço descreve os efeitos combinados de R_M e R_A sobre o alcance de um sinal elétrico correspondente a uma variação de V_M, por ser:

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_M}{R_A}} \qquad (9.31)$$

Voltando agora aos dois requisitos para a rápida transmissão elétrica em células excitáveis longas com que iniciamos este tópico, podemos resumir, no Quadro 9.2, os fatores físicos e seus correspondentes biológicos que favorecem o cumprimento desses dois requisitos.

Da análise do Quadro 9.2, fica a pergunta: todas as nossas células excitáveis conseguem preencher esses requisitos, garantindo que a informação portada pelos potenciais graduados alcance rápida e amplamente todas as suas regiões, através de condução eletrotônica, e sem perdas importantes de sinal no trajeto?

Alguns neurônios, como os da retina, são suficientemente curtos para que possam conduzir rapidamente, em si mesmos, informação exclusivamente na forma de potenciais graduados e correntes eletrotônicas. Isso é possível porque suas dimensões limitadas são bem menores do que a constante de espaço calculada com base nos seus valores para os fatores físicos listados no Quadro 9.2. Ademais, também porque suas dimensões são pequenas, a área de membrana é pequena, o que implica baixa capacitância e poucos canais de vazamento (alta resistência), contribuindo para uma velocidade de variação do V_M em resposta ao estímulo rápida.

Quadro 9.2 ■ Requisitos para transmissão rápida, fatores físicos e seus correspondentes biológicos.

Requisitos para transmissão rápida	Fatores físicos	Estruturas biológicas
Velocidade rápida de desenvolvimento do sinal elétrico em um ponto da membrana	Baixa capacitância de membrana	Célula pequena
	Alta resistência de membrana (no início do sinal)	Poucos canais de vazamento Bainha de mielina
	Baixa resistência de membrana (para atingir o pico do sinal, que terá baixa amplitude)	Muitos canais de vazamento
Longo alcance do sinal ao longo do comprimento da membrana, sem perda detectável de sua intensidade conforme a distância se afasta do ponto de origem do sinal na membrana (*i. e.*, alta λ)	Alta resistência de membrana	Poucos canais de vazamento Bainha de mielina
	Baixa resistência axial	Aumento do diâmetro celular

Porém, a imensa maioria dos neurônios e das fibras musculares tem dimensões muito maiores do que suas constantes de espaço e, pelo mesmo motivo, tem capacitância muito grande. Como no caso dos neurônios e fibras musculares discutidas no arco reflexo de retirada, a informação mediada por potenciais graduados não pode ser transmitida exclusivamente por condução eletrotônica ao longo dessas células, isto é, contando somente com eventos elétricos na membrana mediados por canais geradores do potencial graduado e canais de vazamento. Como a atividade dos canais de vazamento está sempre disponível na membrana e não é, em princípio, modificada pela ocorrência dos potenciais graduados, a condução eletrotônica de sinal é considerada uma *condução passiva*.

De qualquer forma, não se pode escapar do fato de que o potencial graduado é o sinal elétrico que imediatamente porta, de forma analógica, a informação sobre a identidade, a intensidade e a duração do estímulo. Por outro lado, fica evidente que o potencial graduado, por si só, não consegue ter a velocidade e o alcance observados no arco reflexo aqui discutido. Disso se conclui que outras estruturas de membrana e outras formas de condução têm de estar envolvidas nessa transmissão rápida e ampla de informação, além dos canais dependentes desses estímulos.

De fato isso realmente ocorre e, no caso dessas células musculares e neuronais que participam do arco reflexo, por exemplo, o potencial graduado constitui um estímulo gerado na membrana que modifica o funcionamento dessas segundas estruturas de membrana que participam da transmissão de sinal em seguida aos canais que geraram o potencial graduado. Tais estruturas também são canais dependentes, mas o que os modula é uma variação do potencial de membrana (no caso, o potencial graduado). São os *canais dependentes de voltagem* (ver Capítulo 10), dos quais trataremos daqui até o final deste capítulo. Porém, como canais iônicos são os principais determinantes da intensidade do potencial de membrana

momento a momento, os canais dependentes de voltagem também podem alterar o potencial de membrana, dependendo de estarem ou não conduzindo corrente iônica.

Note-se aqui que, com os canais dependentes de voltagem, temos uma situação de retroalimentação: uma variação de potencial de membrana modula a atividade de canais dependente de voltagem que, por isso, podem variar o potencial de membrana, modulando a atividade de outros canais dependentes de voltagem ao lado... e assim por diante, resolvendo o requisito não cumprido pela condução puramente eletrotônica de garantir um amplo alcance espacial do sinal. Pode-se perceber aqui que, se houver canais dependentes de voltagem relativamente próximos (*i. e.*, em uma distância menor do que a constante de espaço λ) e distribuídos por toda a membrana da célula, essa ativação de canais dependentes de voltagem passará a ser, ao mesmo tempo, sua própria causa e efeito: o sinal elétrico agora gerado por esses canais vai sendo reproduzido (regenerado) em cada ponto onde houver outros canais dependentes de voltagem, como em uma avalanche. Ou seja, a partir do momento em que canais dependentes de voltagem ativados pelo potencial graduado conseguem ativar outros canais dependentes de voltagem, vencendo o efeito de repolarização dos canais de vazamento (ver Figura 9.21 B), o sinal elétrico gerado por eles é inevitavelmente *refeito* em todos os pontos que contenham canais semelhantes. Ou seja, esse sinal ou acontece, ou não acontece, sendo por isso chamado de um evento "tudo ou nada" (Figura 9.23 A). Como o sinal é refeito ponto a ponto, as $(\Delta\tilde{\mu})$ dos íons através da membrana são consumidas um pouco mais em todos os pontos da membrana pelos fluxos iônicos adicionais que surgem através dos canais dependentes de voltagem, o que demanda maior consumo de energia livre por mecanismos de transporte ativo –principalmente pela Na/K-ATPase – no sentido de manter essas $(\Delta\tilde{\mu})$. Há aqui, portanto, uma *condução ativa de sinal*, e não passiva, como na condução eletrotônica do potencial graduado. Assim, esse sinal de voltagem criado ativamente pelos canais dependentes de voltagem é chamado de *potencial de ação*.

Não só o potencial de ação cumpre o requisito do alcance de sinal para a rápida transmissão da informação, mas também resolve o problema da velocidade de geração do sinal a cada ponto, o que emana do fato de ser um evento baseado na retroalimentação entre as atividades dos canais dependentes de voltagem. No entanto, como se trata de um evento "tudo ou nada", a intensidade do potencial de ação não tem como relatar a intensidade do estímulo inicial analogicamente, como faz o potencial graduado de que depende para ser deflagrado. Em outras palavras, sendo algo que ou ocorre ("1") ou não ("0"), o potencial de ação não é um sinal analógico como o potencial graduado, e sim um sinal digital. Há aí uma conversão da forma de codificação com que a informação do estímulo é veiculada por sinais elétricos de variação do V_M. Como veremos adiante, inicialmente acontece a transdução analógica do estímulo em potencial graduado, pelos canais dependentes do estímulo, que a seguir leva à codificação digital do potencial graduado na forma da frequência com que ocorrem potenciais de ação, disparados pelos canais dependentes de voltagem (ver Figura 9.31, mais adiante).

Tendo entendido aqui os papéis que os potenciais graduados e os potenciais de ação têm na transdução e codificação dos estímulos, veremos a seguir os mecanismos moleculares e celulares pelos quais os canais dependentes de voltagem codificam e propagam essa informação dos estímulos pelos neurônios e fibras musculares.

▸ O potencial de ação origina-se da retroalimentação positiva entre canais dependentes de voltagem despolarizantes para sódio ou cálcio e é terminado pela repolarização promovida por canais para potássio dependentes de voltagem.

Até aqui chegamos à conclusão de que a transmissão de informação por longas distâncias em uma célula excitável depende de canais dependentes de voltagem que medeiam uma variação "tudo ou nada" do V_M que é ativamente conduzida pelas regiões da membrana que têm canais dependentes de voltagem. Esses canais são seletivos ou a sódio, ou a cálcio – que, como vimos, são íons cujo aumento da condutância causará despolarização –, ou ainda a potássio, íon cujo aumento de condutância tenderá a uma hiperpolarização em relação ao potencial de repouso. Ao evento "tudo ou nada" mediado por esses canais dependentes de voltagem demos o nome de potencial de ação, mas ainda não explicamos como é um potencial de ação, ou seja, qual é o seu perfil no tempo quando ocorre em dado ponto da membrana.

Na verdade, não há um único perfil temporal de potencial de ação que seja comum a todas as células excitáveis (para alguns exemplos, ver Figura 9.24). No entanto, há, sim, algumas características comuns a todos os tipos de potencial de ação (ver Figura 9.24), a saber:

- O início de todo potencial de ação é uma despolarização muito intensa (muitas vezes com *overshoot* do V_M) e extremamente rápida (comumente na faixa dos μs). Como sabemos que o potencial de ação é uma consequência da atividade de canais dependentes de voltagem, chega-se à conclusão de que nessa fase inicial do potencial de ação *prevalece* a atividade de canais para sódio e/ou cálcio dependentes de voltagem.[10] Em geral são os canais para sódio dependentes de voltagem (ou Na_v) que respondem por essa rápida despolarização

- A despolarização rápida desacelera e atinge um valor máximo (o pico do potencial de ação), para logo ser sucedida por repolarização. Esse pico é um momento de duração praticamente indetectável, mas, como nesse instante a variação do V_M muda de sentido (de despolarização para repolarização), no pico do potencial de ação o V_M é momentaneamente estável – ou seja, não há ΔV_M ocorrendo no pico do potencial de ação. Isso só é possível se, nesse brevíssimo intervalo, a soma de todas as correntes iônicas fluindo naquele ponto da membrana for nula
- A partir do pico do potencial de ação, o "cabo de guerra" entre as correntes iônicas passa a ser vencido, mais cedo ou mais tarde, por uma corrente repolarizante catiônica ativada por voltagem, que só pode ser de potássio. Ou seja, na repolarização passa a prevalecer a atividade dos canais para potássio dependentes de voltagem (os K_v).

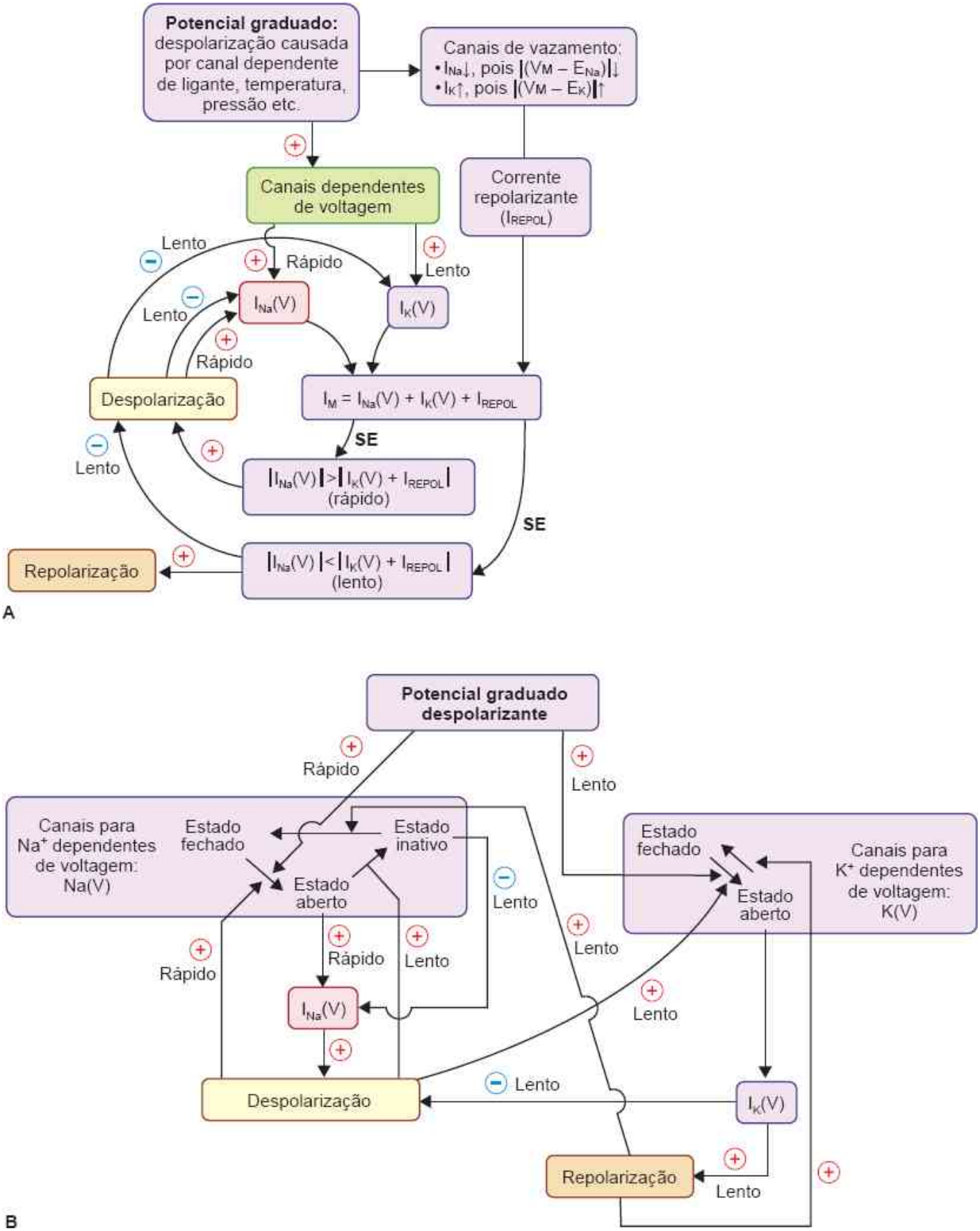


Figura 9.23 ■ Diagramas de blocos para os fenômenos subjacentes ao potencial de ação. **A.** Descrição do potencial de ação com base nas correntes iônicas envolvidas. **B.** Descrição do potencial de ação com base nos canais dependentes de voltagem e seus estados de condutividade.

Porém, qual é o gatilho para que toda essa sequência de eventos que compõem o potencial de ação ocorra? Os potenciais de ação iniciam-se com uma despolarização da membrana, geralmente um potencial graduado, mas nem toda despolarização consegue deflagrar um potencial de ação. Em experimentos em que a despolarização é induzida artificialmente por injeção de corrente no citoplasma, observa-se que somente a partir de certo nível de despolarização do

potencial de membrana surge o potencial de ação no ponto de injeção da corrente (Figura 9.25). A partir desse potencial, outros estímulos elétricos que causem despolarizações ainda mais intensas também deflagrarão potenciais de ação similares. Esse potencial é, portanto, um ponto muito instável, sendo o limite a partir do qual despolarizações maiores inevitavelmente gerarão um potencial de ação e despolarizações menores não terão como deflagrar potenciais de ação. Por isso é chamado de *potencial limiar* de deflagração do potencial de ação.

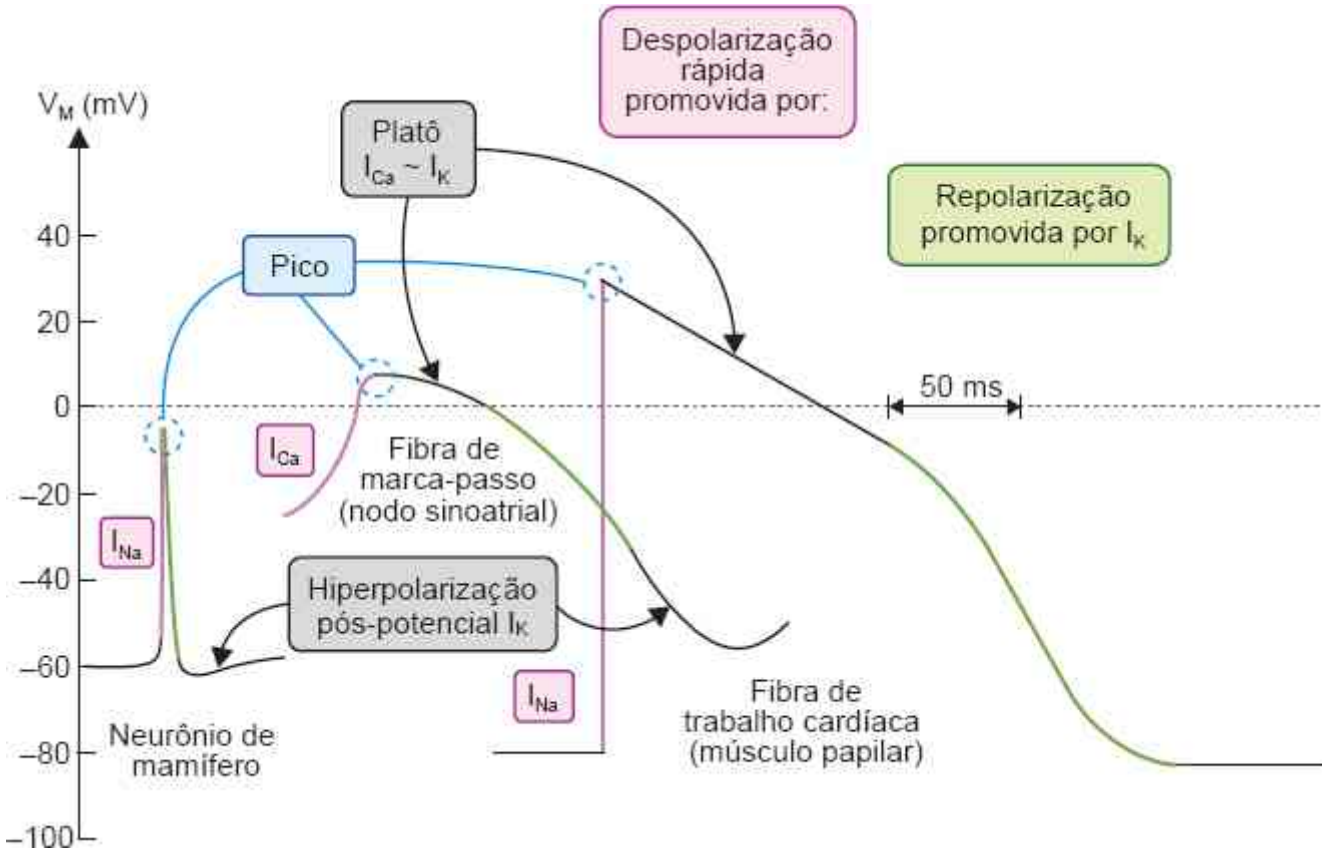


Figura 9.24 ■ Exemplos de potenciais de ação registrados em diferentes células excitáveis e suas fases típicas: despolarização (*rosa*), pico (*azul*), platô (*preto*) e repolarização (*verde*). Note as diferenças marcantes no formato, amplitude e duração desses eventos.

O que ocorre no potencial limiar para que ele seja esse divisor de águas para a ocorrência ou não do potencial de ação? Ele é justamente o potencial de membrana que consegue abrir um número suficiente de canais para sódio[11] que conseguem gerar uma corrente igual em intensidade, mas oposta em sentido, àquela repolarizante gerada concomitantemente pelos canais para potássio de vazamento e pelos eventuais canais para potássio dependentes de voltagem que já se abram em resposta à despolarização. Despolarizações maiores do que o potencial limiar, portanto, abrirão ainda mais canais para sódio dependentes de voltagem, e assim a corrente de sódio será maior, em módulo, do que as correntes de potássio simultâneas repolarizantes. Com esse saldo positivo das correntes despolarizantes mediadas por sódio, mais despolarizado se tornará o potencial de membrana, o que recrutará mais canais para sódio a saírem do estado fechado para o aberto, e assim sucessivamente, em um efeito de *retroalimentação positiva de despolarização* que explica a primeira característica comum a todos os potenciais de ação discutida anteriormente (ver Figuras 9.23 B e 9.25).

No nível molecular, como surge a dependência de voltagem apresentada tanto pelos canais para sódio quanto pelos canais para cálcio e pelos canais para potássio dependentes de voltagem? Para que qualquer estrutura possa sofrer a influência de diferenças de potencial elétrico, ela deve ter cargas elétricas. Como os canais dependentes de voltagem são proteínas de membrana e a diferença de potencial elétrico ocorre *através* da membrana, a dependência de, ou sensibilidade a, voltagem desses canais necessariamente depende de terem cargas elétricas em algum de seus segmentos transmembrânicos. Como discutido no Capítulo 10, a estrutura básica dos canais dependentes de voltagem é formada por quatro arranjos (domínios) de seis segmentos proteicos transmembrânicos em alfa-hélice (S1 a S6) (Figura 9.26).

Dentro de cada domínio, entre os segmentos S5 e S6 há uma alça reentrante na membrana sem estrutura secundária definida, o segmento P. Os quatro segmentos P dos quatro domínios formam o filtro de seletividade do canal para o seu íon permeante específico. No segmento S4 encontram-se resíduos de aminoácidos polares básicos que, portanto, têm carga positiva, fazendo com que o segmento S4 seja o sensor de voltagem de todos os canais dependentes de voltagem

conhecidos nos animais. A função dos segmentos S1 a S3 ainda é bastante debatida, mas há evidências de que, ao envolverem o segmento S4, funcionam tanto como um "escudo" estabilizante das cargas do sensor frente ao efeito hidrofóbico do interior apolar da membrana, quanto "guias" para a movimentação orientada desses sensores dentro do campo elétrico da membrana que permite que as *comportas* (*gates*) *intracelulares de ativação*, que ocluem a passagem de íons pelo vestíbulo interno do canal, desloquem-se, liberando passagem para os íons permeantes.

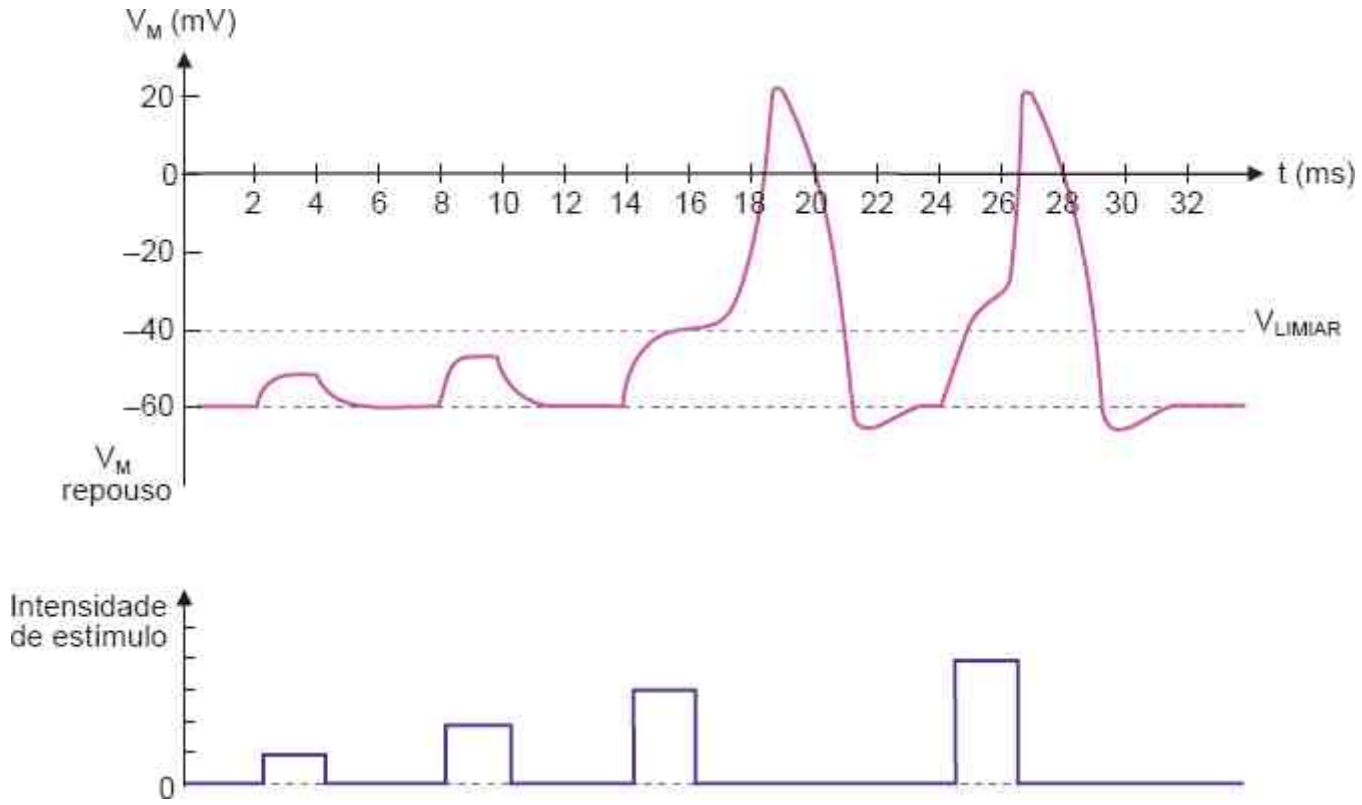
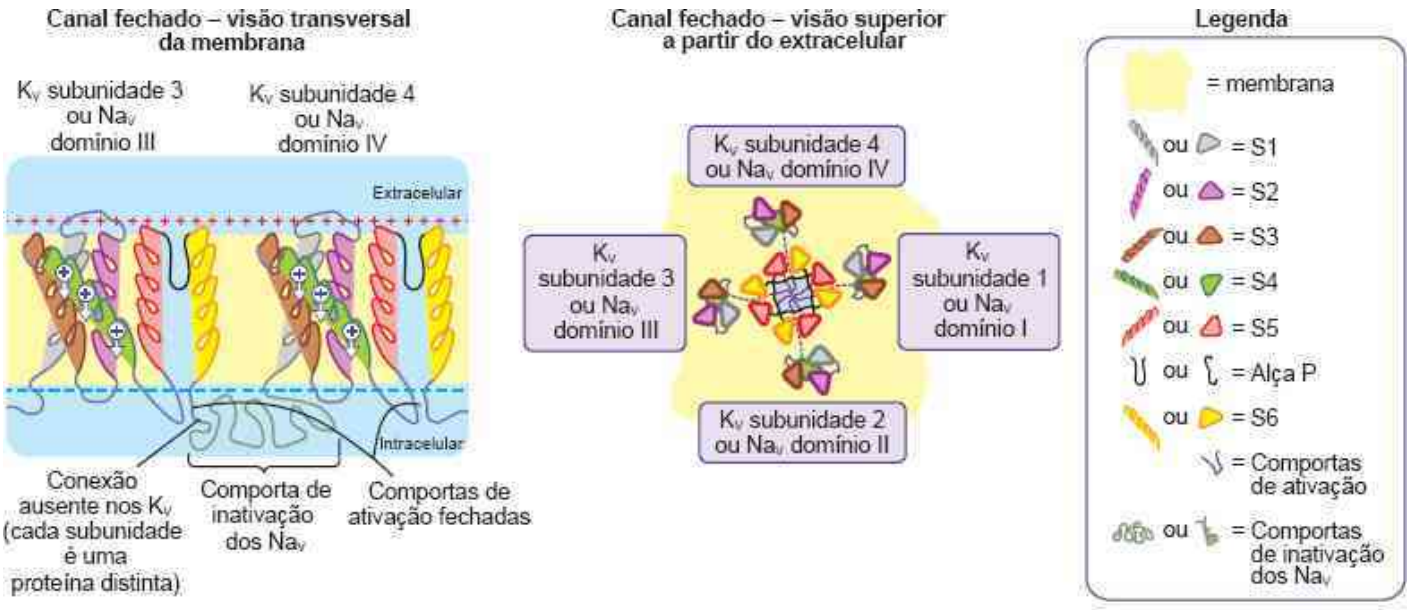


Figura 9.25 ■ Limiar de deflagração do evento e natureza "tudo ou nada" dos potenciais de ação.



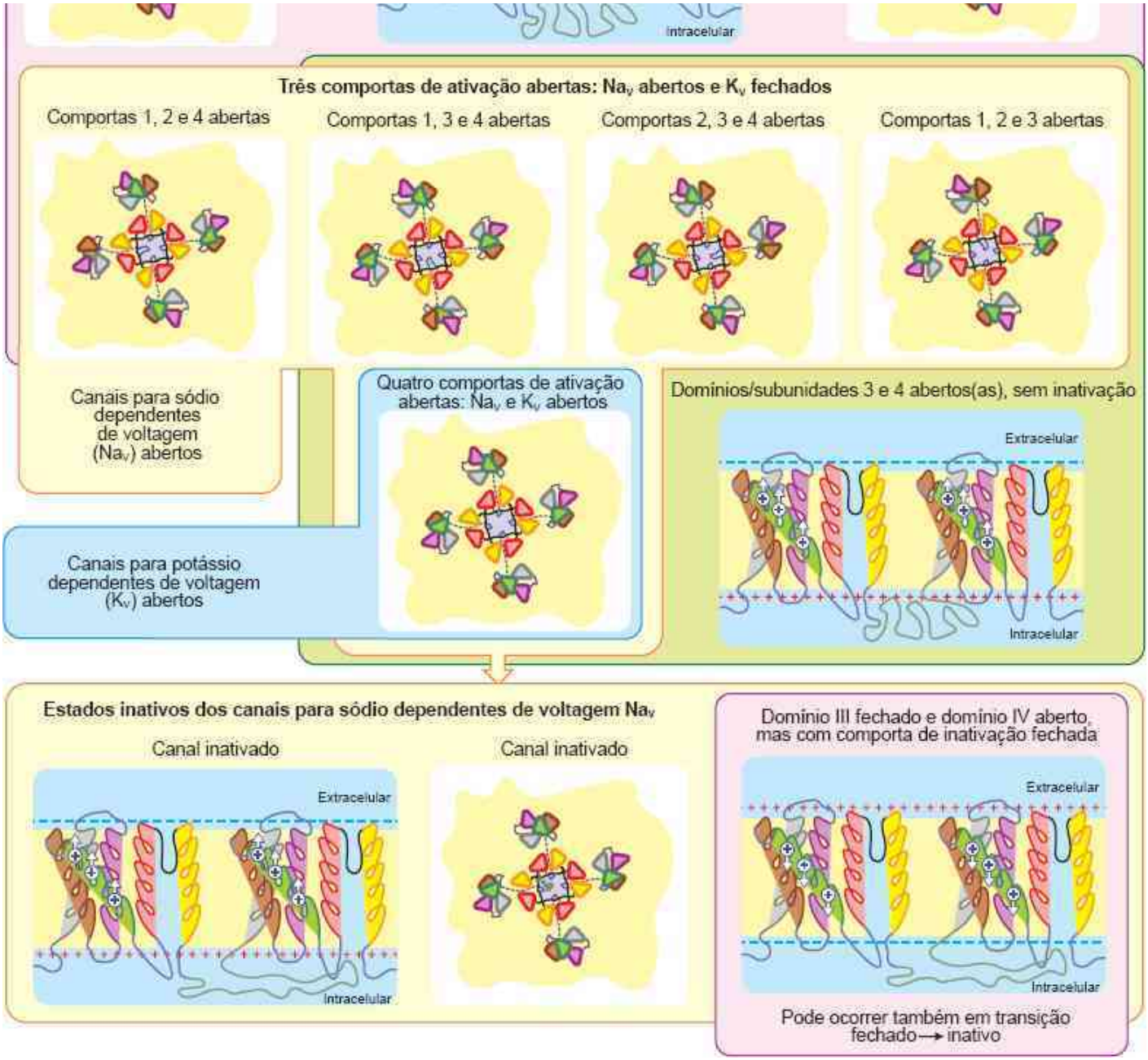


Figura 9.26 ■ Correlação entre a estrutura molecular e a atividade de canais dependentes de voltagem para sódio (Na_v) e potássio (K_v). São apresentados esquemas representativos com visões superiores de um canal dependente de voltagem qualquer e seus quatro domínios formadores do canal funcional, cada um com seis segmentos transmembrânicos (S4 sensor de voltagem, S5 e S6 compondo as paredes da via condutiva do canal). Em visão lateral, apresenta-se esquema de dois dos quatro domínios que compõem um Na_v. Sobrepostas ao *fundo amarelo* estão representadas combinações possíveis para o estado aberto e inativo dos Na_v e, *em azul*, a configuração aberta dos K_v.

Note que, para termos um canal funcional, precisamos ter quatro domínios interagindo entre si, cada um deles com uma comporta formada por S5 e S6 sob o controle dependente de voltagem de S4. No caso dos Na_v, se quaisquer três dessas quatro comportas se abrirem, em princípio o canal passará de um estado não condutivo, denominado *estado fechado*, para um estado condutivo, ou *estado aberto* (ou, em nomenclatura mais antiga, mas às vezes usada, estado ativo). Já no caso dos K_v, estes só se abrem se suas quatro comportas de ativação estiverem abertas. Essa diferença, aparentemente banal, é o que explica o fato de que a população de canais para sódio de uma célula excitável responda mais rapidamente a uma despolarização do que a de canais para potássio, pois a probabilidade de quaisquer três de quatro comportas de ativação estarem abertas em um mesmo instante é maior do que todas as quatro estarem abertas no mesmo instante, no caso dos K_v, frente à mesma despolarização. Se não fosse assim, não haveria como o potencial de ação se iniciar com o predomínio da atividade dos Na_v sobre a dos K_v, pois o mecanismo de sensoriamento de voltagem para os dois tipos de canais é o mesmo. Por outro lado, é importante lembrar que essas transições de conformação das comportas de ativação serão tão mais prováveis quanto maior for o seu estado intrínseco de agitação molecular; em outras palavras, quanto maior for a temperatura. Isso faz com que, quanto maior for a temperatura, menor seja a diferença no tempo de

resposta a uma despolarização supralimiar entre os K_v e os Na_v, o que altera significativamente o perfil do potencial de ação em um dado ponto de uma célula excitável, que vai se tornando cada vez mais curto e com menor amplitude, dado que a velocidade de ativação dos K_v é acelerada (Figura 9.27).

Até aqui explicamos as bases moleculares e funcionais responsáveis pela primeira característica comum a todos os potenciais de ação listada anteriormente: a de se iniciar com uma rápida despolarização promovida por canais Na_v que se sustenta por estes canais serem mais rápidos do que os K_v para responderem à despolarização supralimiar. Entretanto, ainda não conseguimos explicar as bases moleculares para que, a partir de certo ponto – o pico do potencial de ação –, a atividade dos K_v passe a prevalecer sobre a dos Na_v (*i. e.*, $|I_K| > |I_{Na}|$), gerando repolarização. Poder-se-ia imaginar que a densidade e/ou condutância máxima dos K_v na membrana fosse maior do que a dos Na_v. Assim, mesmo que inicialmente mais lentos, a corrente mediada pelo conjunto dos K_v superaria aquela ainda ativa pelos Na_v. Estudos realizados por Alan Hodgkin e Andrew Huxley entre o fim dos anos 1940 e início dos 1950, todavia, mostraram que também a *corrente de sódio dependente de voltagem* (que hoje se sabe ser mediada pelos canais Na_v), independentemente da atividade dos K_v, diminui (*i. e.*, se inativa) se a membrana for mantida despolarizada pelo experimentador (Figura 9.28 A). Pelo contrário, se a mesma manobra é realizada em uma preparação em que se meça somente a corrente de potássio, esta não se inativa, e permanece ativa enquanto perdurar o estímulo despolarizante.

Ao longo dos anos, vários pesquisadores após o trabalho seminal de Hodgkin e Huxley (ver Quadro 9.2) demonstraram a existência dos canais iônicos e seu papel como mediadores das correntes ativadas por voltagem registradas por esses dois pesquisadores ingleses. Ademais, hoje se tem conhecimento no nível atômico da estrutura básica dos canais dependentes de voltagem e até mesmo de algumas conformações moleculares possíveis associadas aos diferentes estados dos canais. Ou seja, como discutimos anteriormente o funcionamento das comportas de ativação e dos domínios e segmentos transmembrânicos, já temos conhecimento dos eventos moleculares que explicam os fenômenos elétricos empíricos subjacentes aos potenciais de ação que foram registrados por Hodgkin e Huxley. Dessa forma, considera-se que, enquanto os K_v possam transitar somente entre dois estados – um não condutivo (fechado, predominante no potencial de repouso) e outro condutivo (aberto, mais provável quanto mais a membrana está despolarizada) –, os Na_v apresentam três tipos de estados – um condutivo (aberto, desencadeado por despolarização), e dois não condutivos: o estado fechado, que, como no caso dos K_v, predomina no potencial de repouso; e o *estado inativo*, que corresponde à situação detectada por Hodgkin e Huxley em que a corrente de sódio ativada por despolarização vai se inativando (se desligando) ainda na presença de despolarização. Em outras palavras, os Na_v têm dois estados igualmente não condutivos, mas cujas causas são diametralmente opostas: o estado fechado, associado a potenciais intracelulares negativos, e o estado inativo, associado a despolarizações mantidas.

Novamente, como no caso da cinética de resposta a despolarizações, são diferenças entre as estruturas dos K_v e dos Na_v que explicam a ocorrência do estado inativo nos Na_v e, em uma primeira análise, sua ausência nos K_v. No caso dos K_v, os quatro domínios formadores do canal ativo não fazem parte de uma única proteína, constituindo, cada um, uma subunidade diferente. Assim, os canais para potássio dependentes de voltagem podem ser formados por múltiplas combinações possíveis de quaisquer quatro dentre várias subunidades de K_v. Isso empresta a esses canais uma variedade funcional muito grande.

Já no caso de cada Na_v, os quatro domínios fazem parte de uma única proteína, de um único gene. Assim, nos Na_v, os quatro domínios estão conectados entre si por alças intracelulares da proteína (ver Figura 9.26). A alça intracelular entre os domínios III e IV dos Na_v constitui uma estrutura globular, mas com certa mobilidade térmica e que apresenta alguns aminoácidos apolares em sua superfície. Isso confere afinidade pela abertura intracelular do vestíbulo do canal, que, por ser uma região transmembrana, também tem características apolares. Com isso, essa região intracelular constitui também uma comporta adicional do canal, ausente nos K_v: a *comporta de inativação*.[12] Dada sua morfologia e mobilidade, como se fosse uma bola atada a um barbante (semelhante a um bilboquê), essa comporta também é conhecida como bola de inativação (mecanismo de *ball-and-chain* – bola e corrente). Note que essa comporta, ao ter seu acesso à boca do vestíbulo facilitado pela movimentação das comportas de ativação, que são diretamente controladas pelo V_M, é indiretamente também dependente de voltagem. Entretanto, à diferença das comportas de ativação, cuja probabilidade de estarem abertas aumenta quanto maior for a intensidade da despolarização, a comporta de inativação funciona ao contrário.

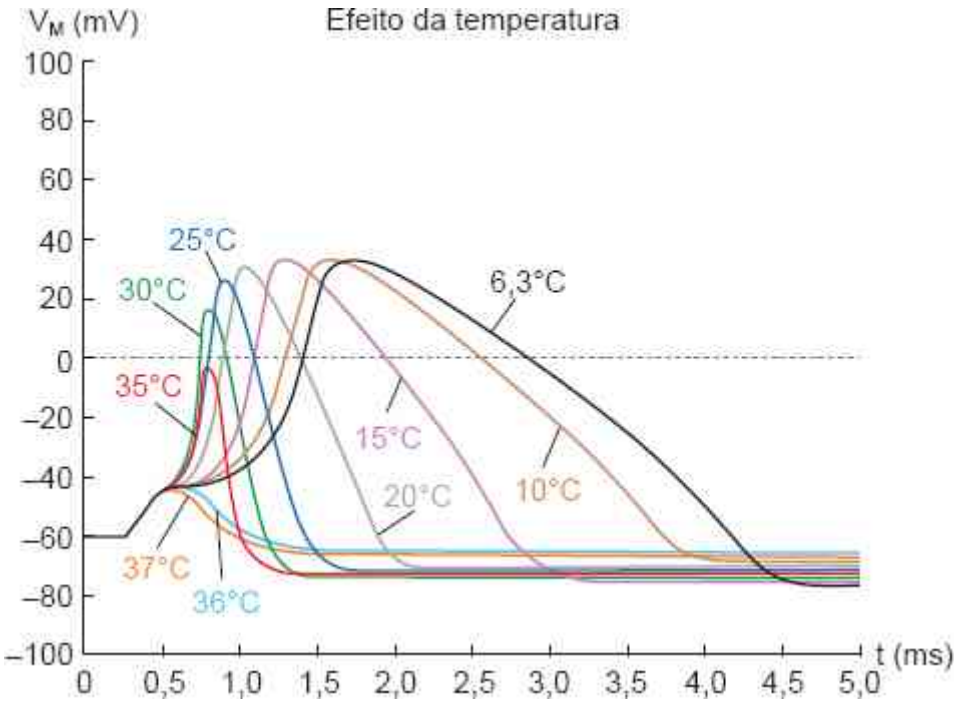


Figura 9.27 ■ Efeito da temperatura sobre o formato do potencial de ação no axônio gigante de lula. (Traçados gerados a partir do programa NERVE, desenvolvido pelo Prof. Francisco Bezanilla, da Universidade de Chicago, e disponível em http://nerve.bsd.uchicago.edu.)

Quanto mais despolarizado o V_M, maior a probabilidade de a comporta de inativação transitar de uma conformação que deixa livre a boca do vestíbulo do canal para a outra, em que a oclui.[13] A essa conformação corresponde o estado inativo dos Na_v.

Como o fechamento da comporta de inativação é dependente em parte de sua afinidade hidrofóbica natural pelo vestíbulo do canal, e por outra parte pela facilitação de seu acesso ao vestíbulo pelo movimento das comportas de ativação, duas consequências importantes decorrem daí para o funcionamento dos Na_v e, portanto, para as propriedades do potencial de ação.

Em primeiro lugar, a cinética da resposta de inativação frente a uma despolarização é mais lenta do que da de ativação (Figura 9.28 B). Assim, ainda que seja possível, é menos provável que a comporta de inativação se feche antes que todas as comportas de ativação estejam abertas. Se a inativação fosse mais rápida do que a ativação, o ciclo de retroalimentação positiva entre os Na_v, em que quanto mais canais se ativam, maior a despolarização e mais canais são ativados, seria impossível.

Por outro lado, o fato de as comportas de ativação estarem todas fechadas no potencial de repouso, e isso dificultar o fechamento da comporta de ativação, não significa que nenhuma comporta de inativação esteja fechada no repouso. Com efeito, no axônio gigante da lula estima-se que no repouso aproximadamente 40% dos Na_v estejam inativos (ver Figura 9.28 B). Isso não implica que no caso dos Na_v o repouso seja uma situação estática na qual um dado Na_v esteja sempre inativo. Pelo contrário, essa é uma situação dinâmica: um canal que em dado instante estava inativo pode passar a estar fechado por mera oscilação térmica no instante seguinte. No entanto, momento a momento, 40% da população dos Na_v naquela região de membrana se encontram no estado inativo, e o restante, no estado fechado durante todo o tempo em que o V_M estiver em seu valor de repouso. Assim, os Na_v que podem dar início ao potencial de ação são aqueles que estejam naquele instante no estado fechado, o que, no caso do potencial de repouso do axônio gigante da lula, corresponde a somente 60% dos canais para sódio dependentes de voltagem dessa célula. Em linguagem corriqueira, o estado fechado dos Na_v é o seu único estado "abrível" e, por isso, é o único estado a partir do qual se pode iniciar um potencial de ação.

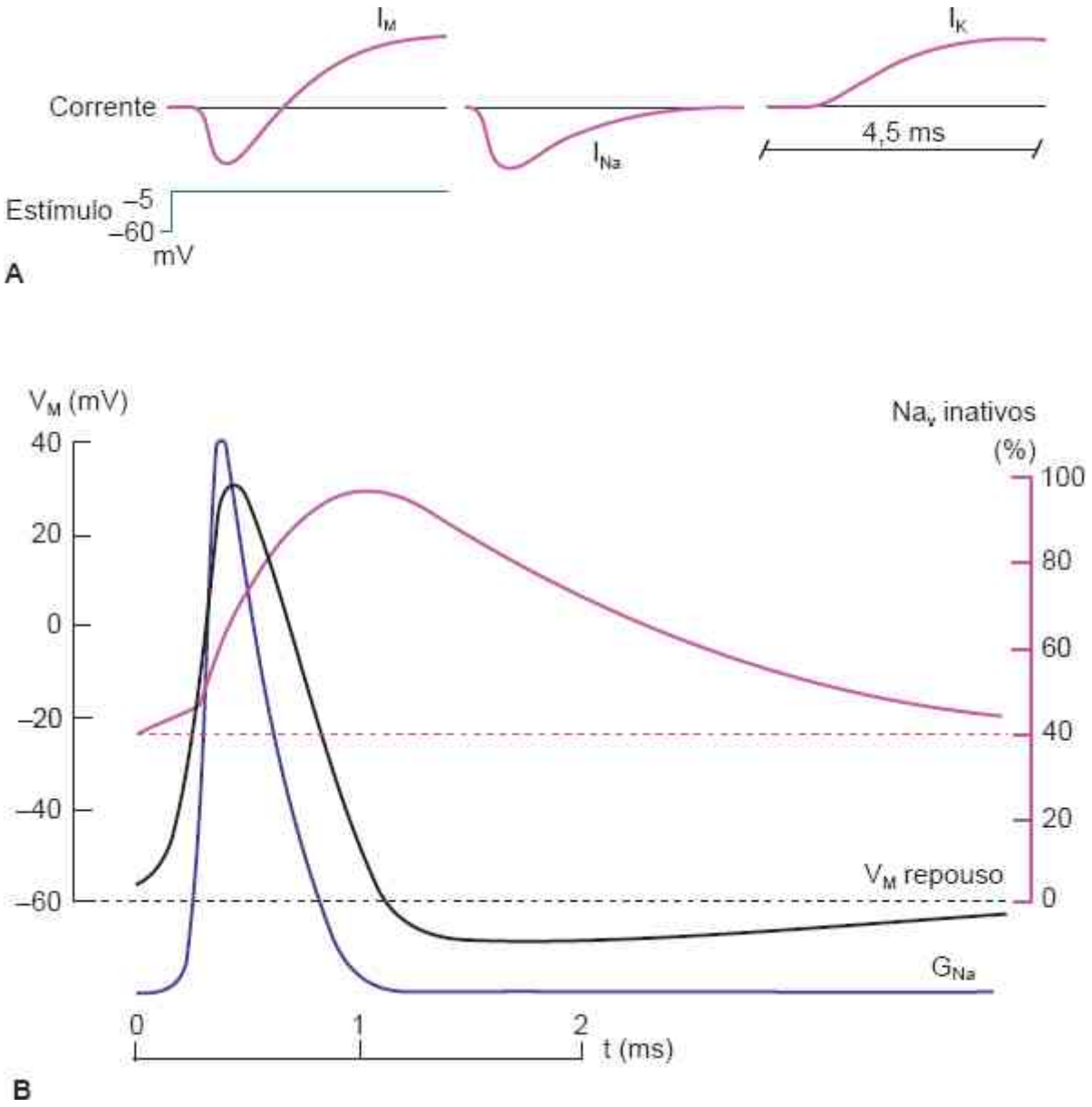


Figura 9.28 ■ **A.** Ilustração dos experimentos de Hodgkin e Huxley em um axônio gigante de lula. O potencial de membrana foi mantido por 4,5 ms em –4 mV (56 mV mais despolarizado que o potencial de membrana de –60 mV). *À esquerda*, registro da corrente iônica total da membrana (I_M) durante o estímulo. Desse registro foram separados os componentes da corrente de sódio (I_{Na} – *centro*) e de potássio (I_K – *direita*). Note-se que a I_{Na} se ativa mais rapidamente do que a I_K, mas logo se inativa, enquanto a I_K, não. **B.** Percentual de canais para sódio inativos (*roxo*) e a condutância a sódio (*azul*) durante um potencial de ação em axônio gigante de lula. (Traçados gerados a partir do programa NERVE, desenvolvido pelo Prof. Francisco Bezanilla, da Universidade de Chicago, e disponível em http://nerve.bsd.uchicago.edu.)

Agora que já vimos como funcionam os canais dependentes de voltagem, suas semelhanças e diferenças em relação aos estados associados ao transporte, ou não, dos íons, e as velocidades com que transitam entre esses estados, podemos fazer um sumário dos eventos que caracterizam um potencial de ação durante o seu decurso em dado ponto da membrana de uma célula excitável. Os itens numerados a seguir fazem referência aos pontos numerados do mesmo modo na Figura 9.29. O fluxograma apresentado na Figura 9.23 B também pode ser acompanhado nesse resumo.

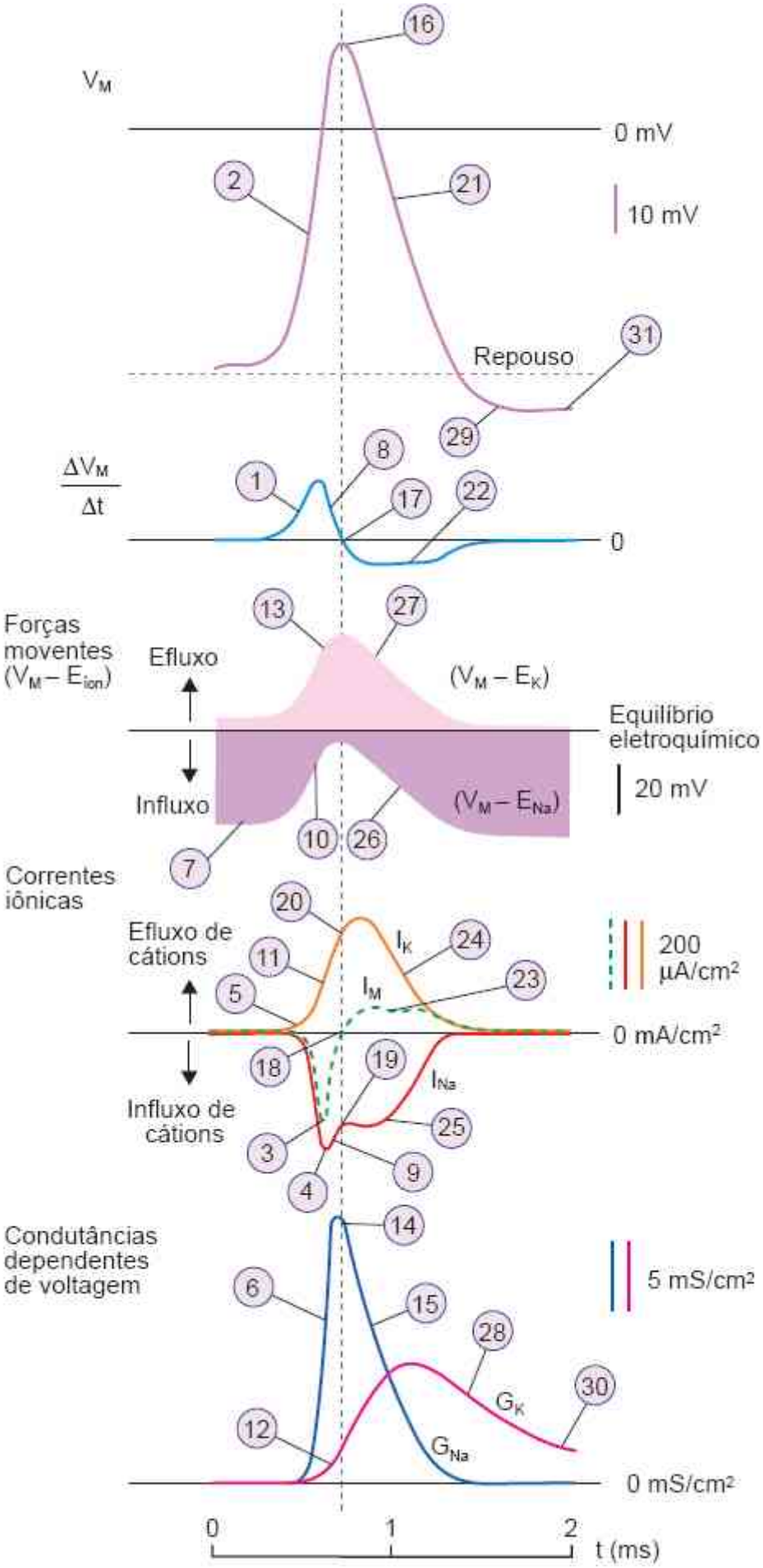


Figura 9.29 ■ Inter-relações entre o potencial de membrana, sua velocidade de variação, forças moventes para os íons e as correntes e condutâncias durante um potencial de ação em axônio gigante de lula. Explicações dos rótulos numerados estão no texto. (Traçados gerados a partir do programa NERVE, desenvolvido pelo Prof. Francisco Bezanilla, da Universidade de Chicago, e disponível em http://nerve.bsd.uchicago.edu.)

A rápida (*1*) despolarização (*2*) que corresponde à primeira fase do potencial de ação é causada por um maciço influxo de cargas positivas (*3*) na célula ativado por voltagem. Essa corrente de influxo decorre principalmente da rápida abertura de canais para sódio dependentes de voltagem, que medeiam uma robusta corrente de íons sódio (*4*) que supera o paralelo aumento do efluxo de potássio (*5*) mediado por canais para potássio dependentes de voltagem. A maciça corrente despolarizante de sódio se deve ao aumento explosivo da condutância da membrana ao sódio (*6*) associada à abertura dos canais para sódio dependentes de voltagem e à grande força movente inicial para o sódio (*7*), que é igual a ($V_{repouso} - E_{Na}$). Conforme a despolarização progride, ela desacelera (*8*), pois a corrente de sódio tende a diminuir de intensidade (*9*), já que sua força movente diminui (*10*) com o potencial de membrana aproximando-se do seu potencial de equilíbrio. Essa desaceleração da despolarização também se deve ao aumento paralelo da corrente de potássio dependente de voltagem (*11*), movido, por sua vez, pelo lento aumento da condutância a potássio (*12*) e pelo aumento da força movente ($V_M - E_K$) para esse íon (*13*). Um pouco antes de o potencial de ação atingir seu pico de despolarização, observa-se que, apesar da velocidade ainda positiva de despolarização (*8*), a taxa de abertura de canais para sódio dependentes de voltagem é superada pela taxa de inativação, pois a condutância a sódio começa a cair (*14*). A partir daí, a condutância a sódio só cairá (*15*), devido à progressiva inativação dos Na_v. O pico do potencial de ação (*16*), por sua vez, é um instante brevíssimo em que o potencial de membrana fica estável novamente, isto é, a velocidade de variação do potencial de membrana torna-se nula (*17*). Sendo o pico uma situação de estabilidade do V_M, ele só pode se dever ao fato de que a soma das correntes iônicas através da membrana nesse instante torna-se zero (*18*). Com efeito, no pico do potencial de ação as correntes de sódio (*19*) e de potássio (*20*) dependentes de voltagem igualam-se em intensidade, mas têm sentidos opostos (sódio, de influxo; e potássio, de efluxo). A partir do pico, ocorre a repolarização (*21*), o que corresponde a uma velocidade negativa de variação do V_M (*22*). A repolarização é movida por uma inversão no sentido do fluxo total de cátions através da membrana (*23*), isso porque a corrente de potássio passa, do pico em diante, a sempre ter maior intensidade (*24*) do que a de sódio (*25*). Mesmo com a redução da condutância a sódio (*15*) causada pela inativação dos Na_v, a corrente de sódio mantém-se relativamente grande durante o início da repolarização (*25*), pois o outro determinante de sua intensidade, a força movente para o sódio ($V_M - E_{Na}$), aumenta muito (*26*) durante a repolarização. Já a corrente para potássio vai caindo ao longo da repolarização (*24*), pois sua força movente ($V_M - E_K$) vai se reduzindo (*27*) conforme o V_M fica mais negativo, o que também ajuda indiretamente a reduzir esse efluxo de potássio, pois promove fechamento progressivo dos K_v e, portanto, da condutância a potássio (*28*). No caso do potencial de ação do axônio gigante de lula aqui apresentado – bem como em muitos potenciais de ação registrados em nosso tecido nervoso –, observa-se o fenômeno da *hiperpolarização pós*potencial (*29*). Esse fenômeno se deve ao fato de que, dada a cinética mais lenta dos K_v nas suas transições entre os estados aberto e fechado, a condutância a potássio permanece maior do que o seu valor de repouso (*30*) por algum tempo ainda depois de o V_M "passar" pelo seu valor de repouso. A repolarização que se segue à hiperpolarização (*31*) deve-se ao fato de que a membrana volta às suas condutâncias iônicas de repouso, determinada pelos canais para sódio e potássio de vazamento.[14]

▸ A inativação dos canais para sódio dependentes de voltagem determina a existência de um período após o potencial de ação em que a membrana fica refratária à geração de novos potenciais de ação. Revendo a Figura 9.28 B, observamos que a recuperação dos Na_v a partir do estado inativado é lenta, bem mais lenta do que o fim do potencial de ação e do intervalo em que se pode detectar condutância a sódio dependente de voltagem. Isso significa que a ausência de condutância a sódio ao fim do potencial de ação não decorre do fato de 60% dos Na_v encontrarem-se fechados e os outros 40% inativos, como originalmente no potencial de repouso. Há, sim, uma porcentagem significativamente maior desses canais ainda inativada, reduzindo, portanto, o número de canais Na_v no estado fechado. Lembrando que é a partir do estado fechado que os canais podem abrir e gerar a despolarização adicional que se retroalimenta positivamente deflagrando o potencial de ação, se o mesmo estímulo elétrico que deflagrou o potencial de ação for novamente aplicado nesse período, a corrente total de sódio que ele conseguirá ativar pela abertura dos poucos Na_v já no estado fechado será menor do que a que gerou no potencial de ação original. Essa corrente menor de sódio pode não ser suficiente para superar a corrente de potássio dependente de voltagem paralelamente ativada. Assim, não se atinge mais um potencial limiar, em que a corrente de sódio se iguala à corrente de potássio. É como se a membrana tivesse perdido sua responsividade original ao mesmo estímulo. Diz-se, pois, que a membrana entra em um período refratário ao disparo de potenciais de ação (Figura 9.30).

No período refratário, como a densidade de canais Na_v no estado fechado é menor do que no repouso pleno, somente estímulos que levem o V_M a valores menos negativos do que o potencial limiar original (ou seja, estímulos mais intensos) poderão disparar um novo potencial de ação. Em outras palavras, o potencial limiar é variável e é tão mais despolarizado

quanto mais próximo do início do potencial de ação original for aplicado um novo estímulo. Por isso, no período refratário, os Na_v fechados precisam de um bônus de despolarização a mais, provindo do estímulo, para conseguir deflagrar um novo potencial de ação. Outra consequência é que esse novo potencial de ação terá um pico de menor amplitude (Figura 9.31), pois será atingido com um número menor de canais Na_v abertos, já que se parte de um número menor de canais "abríveis", isto é, aqueles canais que já se encontram no estado fechado.

Hodgkin, Huxley e a lula | Molusco tímido, cientistas audazes

Alan Hodgkin e Andrew Huxley foram dois cientistas ingleses que, por meio de seus experimentos no axônio gigante da lula (uma fibra nervosa muito calibrosa, com um diâmetro que pode alcançar 1 mm) elucidaram como as condutâncias e correntes dependentes de voltagem interagem entre si na geração do potencial de ação. Nesse animal, o grande diâmetro desse neurônio garante uma rápida propagação do potencial de ação, pois sua constante de espaço é grande, devido à resistência axial baixa (as lulas não tiveram o desenvolvimento de bainha de mielina ao longo de sua evolução). Essa grande velocidade de propagação permite ao animal realizar uma contração rápida e vigorosa do seu manto, permitindo sua fuga de predadores através do jateamento retrógrado de água pelo seu sifão e liberação de tinta.

Em um brilhante esforço intelectual e de computação, em uma época em que não havia computador disponível, Hodgkin e Huxley elegantemente construíram um modelo matemático cujos resultados reproduziam fidedignamente suas observações experimentais. Nesse modelo, elaborado antes mesmo de que a existência dos canais fosse comprovada, propuseram que as condutâncias a sódio e a potássio seriam regidas pela movimentação de "partículas", movimentação cuja probabilidade seria dependente da voltagem através da membrana. Tais partículas poderiam alternar entre estados condutivos e não condutivos. No caso da condutância a sódio, esta seria ativada se três partículas de ativação (cuja probabilidade de estarem, cada uma, em estado condutivo – variando de 0 a 1 – foi denominada por Hodgkin e Huxley como "*m*") se encontrassem ao mesmo tempo no estado condutivo (ou seja, a probabilidade de ativação da condutância a sódio seria dada por m^3) e que outra partícula ("*h*"), responsável pela inativação, estivesse também em um estado condutivo. Para a condutância a potássio, a mesma estratégia de modelagem foi seguida, mas, no caso desses íons, o modelo não predizia uma partícula de inativação da corrente (já que efetivamente não observaram inativação das correntes de potássio), e sua ativação seria dependente da probabilidade de que quatro partículas de ativação da condutância (denominadas por eles como "*n*") estivessem todas em um estado condutivo (ou seja, n^4). Ademais, o modelo se ajustava aos dados experimentais se as constantes de velocidade de transição entre os estados condutivo e não condutivo para *m* fossem maiores do que para *h* e *n*.

É impressionante como tal modelo concorda com o que hoje sabemos sobre o funcionamento dos canais: três comportas de ativação precisam se abrir para que um canal para sódio saia do estado fechado para o aberto (correspondendo a m^3), mas o canal pode se inativar pela movimentação da bola de inativação entre os domínios III e IV (ou seja, *h*). No caso dos canais para potássio, sua resposta à voltagem é mais lenta à despolarização, em parte porque é preciso que todas as quatro comportas de ativação estejam abertas (n^4) para o canal se abrir. Por essas contribuições, Hodgkin e Huxley ganharam o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1964.

Na verdade, o período refratário pode ser subdividido em *período refratário relativo*, em que um estímulo mais intenso do que o limiar original ainda consegue disparar um potencial de ação, e o período refratário absoluto, quando a porcentagem de canais no estado inativo é tão grande que há muito poucos canais no estado fechado disponíveis para se abrir e iniciar um novo potencial de ação.

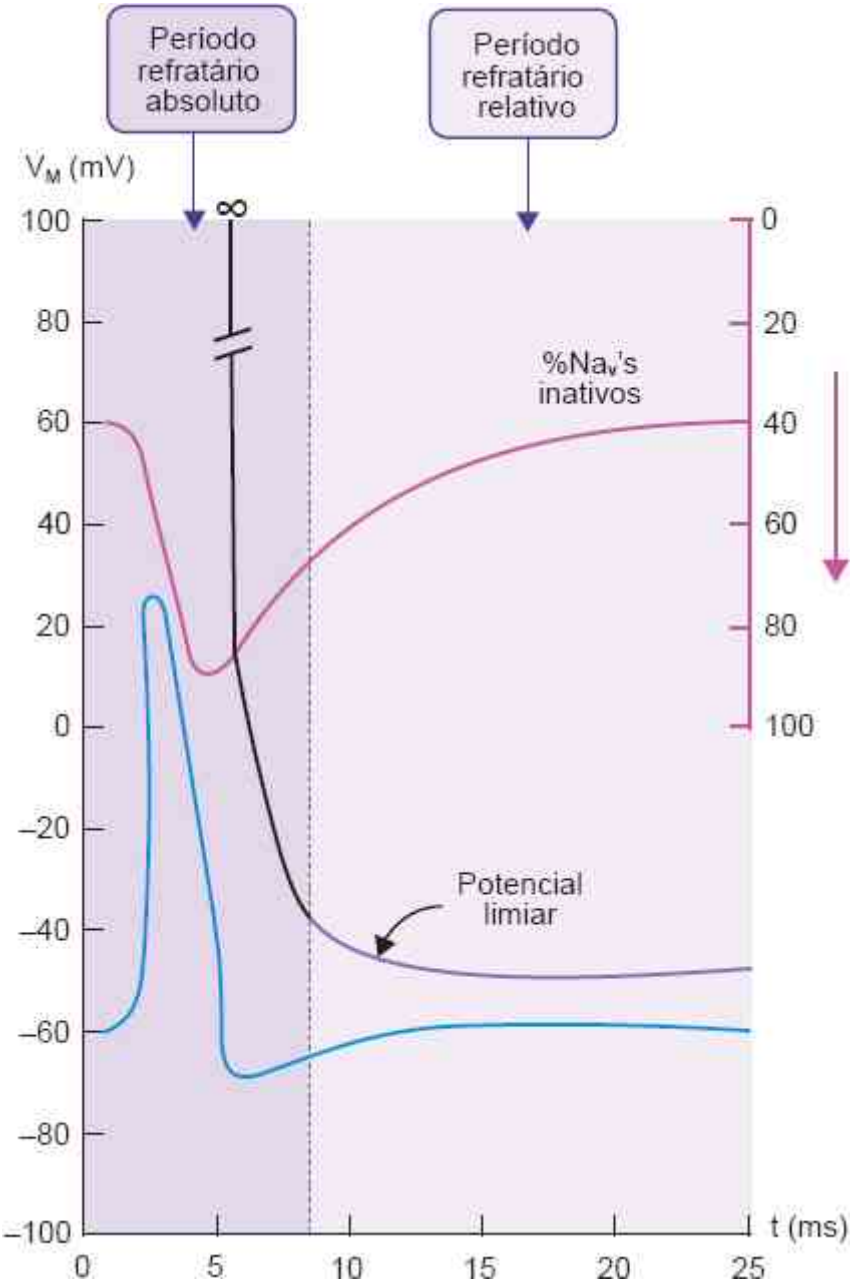


Figura 9.30 ■ Períodos refratários relativo e absoluto e sua relação com a variação do potencial limiar no tempo e com o número de canais para sódio dependentes de voltagem inativos. (Traçados gerados a partir do programa NERVE, desenvolvido pelo Prof. Francisco Bezanilla, da Universidade de Chicago, e disponível em http://nerve.bsd.uchicago.edu.)

O "bônus de despolarização" disponibilizado pelo estímulo para que a membrana vença o período refratário relativo é particularmente importante no caso de estímulos longos – com duração muito maior do que a duração de um único potencial de ação –, pois possibilita a codificação da intensidade e da duração do estímulo pela frequência e duração das salvas de potenciais de ação deflagradas pelo estímulo, como mostra a Figura 9.31. Isso porque, com um estímulo mais intenso, consegue-se desenvolver mais cedo uma corrente despolarizante que supere a corrente de potássio. Ou seja, apesar de o valor do potencial limiar variar após um potencial de ação, mais cedo um valor limiar é atingido pela soma da despolarização promovida pelo estímulo com a corrente de sódio dependente de voltagem mediada pelos poucos canais já no estado fechado que se abrem em resposta ao estímulo despolarizante.[15]

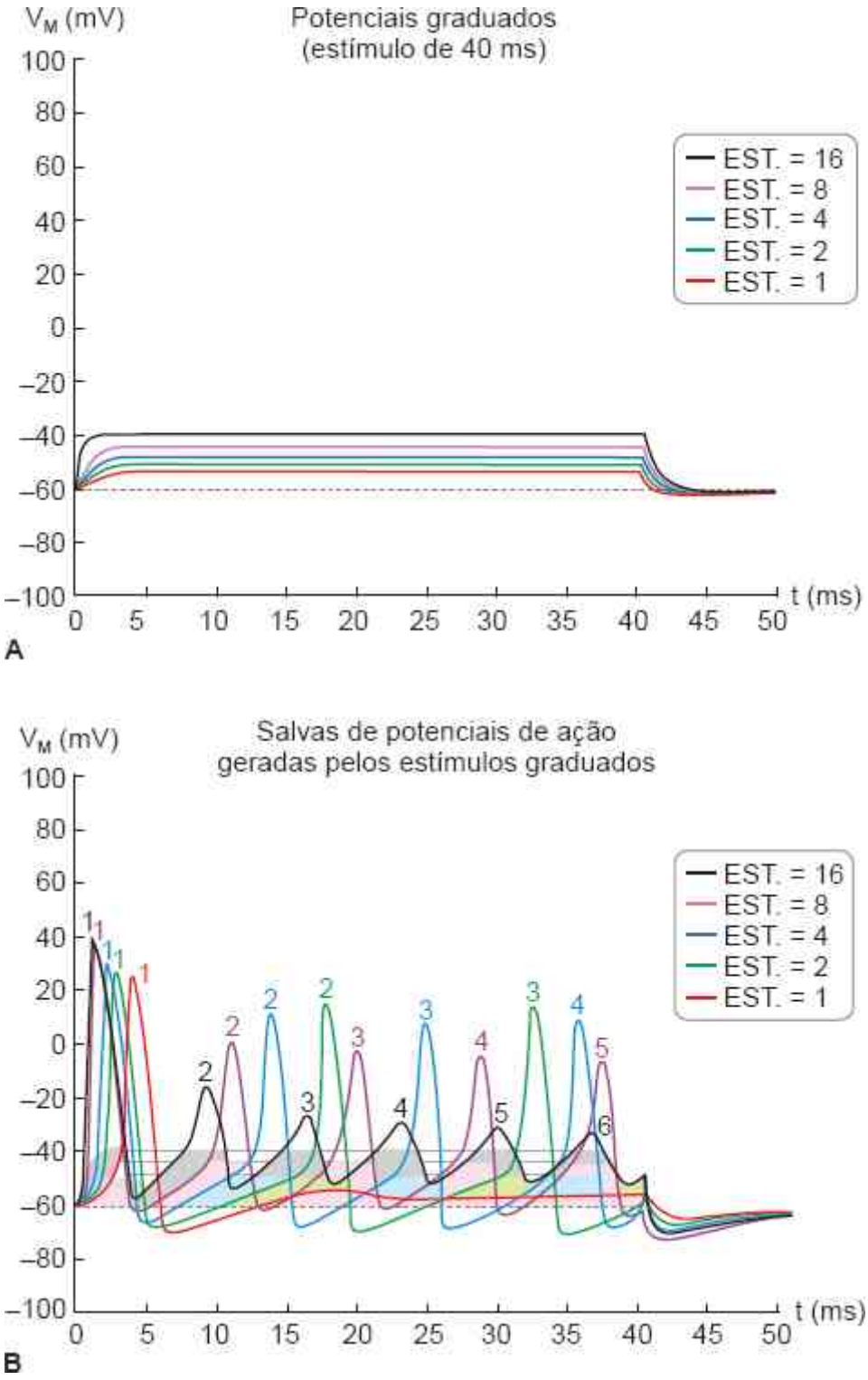


Figura 9.31 ■ Codificação da intensidade e duração de potenciais graduados supralimiares pela frequência gerada de potenciais de ação. **A.** Resposta graduada de um axônio de lula frente a estímulos de corrente dispolarizante (EST.) crescentes. **B.** Resposta do mesmo segmento aos estímulos em **A**, agora considerando também a atividade dos Na_V e K_V. Note que o número de potenciais de ação contados no intervalo de tempo aumenta com a intensidade de EST., mas a amplitude diminui. (Traçados gerados a partir do programa NERVE, desenvolvido pelo Prof. Francisco Bezanilla, da Universidade de Chicago, e disponível em http://nerve.bsd.uchicago.edu.)

Se o período refratário relativo é fundamental para a codificação da intensidade dos estímulos por potenciais de ação, o período refratário absoluto é crucial para a propagação do potencial de ação ao longo da célula excitável, como veremos a seguir.

▸ A existência do período refratário absoluto determina o sentido de propagação autorregenerativa do potencial de ação no espaço ao impedir que um potencial de ação deflagre um novo potencial de ação por onde já passou. Até aqui, abordamos como o potencial de ação ocorre em uma única região da membrana ao longo do tempo. Como discutimos anteriormente, o

potencial de ação, uma vez deflagrado, é inevitavelmente refeito em todos os pontos da membrana que contenham canais dependentes de voltagem Na_V. Já vimos antes também que o alcance espacial (dependente da constante de espaço λ) e a velocidade de variação do potencial de membrana promovida pelos canais dependentes de voltagem em cada ponto da membrana (dependente da constante de tempo τ) afetam a velocidade de propagação de sinais elétricos em uma célula. No caso dos neurônios geradores de potenciais de ação nos seres humanos, são observadas diferentes morfologias que implicam diferentes velocidades de propagação, como resume o Quadro 9.3.

Como se pode ver nesse quadro, quanto maior o diâmetro da fibra (maior λ), maior a velocidade de condução do potencial de ação. Também, a presença de bainha de mielina tem efeito ainda mais pronunciado sobre a velocidade de condução (maior λ e menor τ). Como a bainha também aumenta a eficiência das cargas que se movimentam, através dos canais dependentes de voltagem, em promover variação do V_M, por diminuir a capacitância e as correntes de vazamento (alta R_M), a duração do potencial de ação, e por consequência a do seu período refratário, é reduzida. Isso permite que a faixa de frequências com que os potenciais de ação possam ser gerados e transmitidos nessas fibras seja grande, aumentando o poder e a sensibilidade da codificação de informação nas fibras mielínicas em relação às amielínicas.

A diferença na velocidade entre as formas de condução (regeneração) do potencial de ação entre as fibras mielinizadas e aquelas sem mielinas é tão grande que a condução nas fibras com bainha de mielina recebeu o nome de *condução saltatória*, enquanto nas fibras não mielinizadas (fibras C, células musculares e no axônio gigante da lula) sua condução é pontual, ou *condução ponto a ponto*. Esses nomes distintos podem sugerir que há mecanismos fundamentalmente diferentes na propagação dos potenciais de ação entre esses dois tipos de fibra, mas isso não é verdade. Como ilustra a Figura 9.32, é o alcance espacial instantâneo (ou seja, λ) do potencial de ação a outra área de membrana que permitirá que nessa área de membrana seguinte os Na_vdali sejam ativados e o sinal seja refeito pelos canais dessa região, desde que chegue com amplitude tal que a despolarização que promova ainda seja superior ao potencial limiar naquela região.

Esse mecanismo tem de acontecer tanto na condução ponto a ponto quanto na condução saltatória para que o potencial de ação seja propagado. A diferença entre as duas conduções é que, sem bainha de mielina, a constante de espaço decai intensamente, tendo um alcance de poucos micrômetros. Por outro lado, com a bainha de mielina, o decaimento da constante de espaço é muito menos intenso, o que faz com que potenciais de ação possam ser transmitidos eletrotonicamente entre dois nós de Ranvier que podem estar afastados entre si por até um milímetro! De qualquer forma, no segundo nó, da mesma forma que na condução ponto a ponto, empenha-se tempo em regenerar o potencial de ação com os canais dependentes de voltagem dali para que, assim regenerado, o potencial de ação alcance o nó de Ranvier seguinte. Portanto, enquanto na condução ponto a ponto um potencial de ação gasta 10 ms para se propagar (*i. e.*, ir se autorregenerando) por uma distância de 10 µm, um potencial de ação trafegando por uma fibra mielínica terá percorrido 1.000 µm (1 mm) nos mesmos 10 ms. No entanto, essa eficiência das fibras revestidas com mielina pode custar caro em doenças em que haja perda da bainha de mielina, como é o caso da esclerose múltipla e da síndrome de Guillain-Barré. Isso porque, como praticamente não há canais dependentes de voltagem nas regiões de membrana da fibra envolvidas pela bainha, a perda da mielina não pode ser compensada por condução ponto a ponto. Como a mielinização é muito importante nos motoneurônios α que controlam a musculatura esquelética, essas doenças se caracterizam pela perda dos movimentos voluntários e, eventualmente, dos movimentos respiratórios.

Tendo entendido como os potenciais de ação podem ser propagados por todas as regiões da membrana da célula que sejam contíguas e contenham Na_v e K_v, uma questão pode surgir: será que um potencial de ação não pode voltar por onde veio e ficar reverberando em um eterno vaivém? Mais uma vez a existência de períodos refratários, neste caso do período refratário absoluto, é fundamental (Figura 9.33).

Quando o potencial de ação está se desenvolvendo em certo ponto da membrana, o outro ponto que imediatamente o precedeu (e onde no milissegundo anterior estava ocorrendo o potencial de ação que levou ao desenvolvimento deste novo e mesmo potencial de ação no ponto da membrana considerado) está no seu período refratário absoluto – isto é, não há canais Na_v fechados e disponíveis para serem abertos e gerarem um novo potencial de ação, pois a maioria desses canais, senão todos, estão no estado inativo. Ou seja, nesse ponto anterior da membrana neste momento não é possível que um potencial de ação seja gerado, por mais que justamente na região adjacente esteja agora acontecendo uma despolarização muito intensa – um potencial de ação.

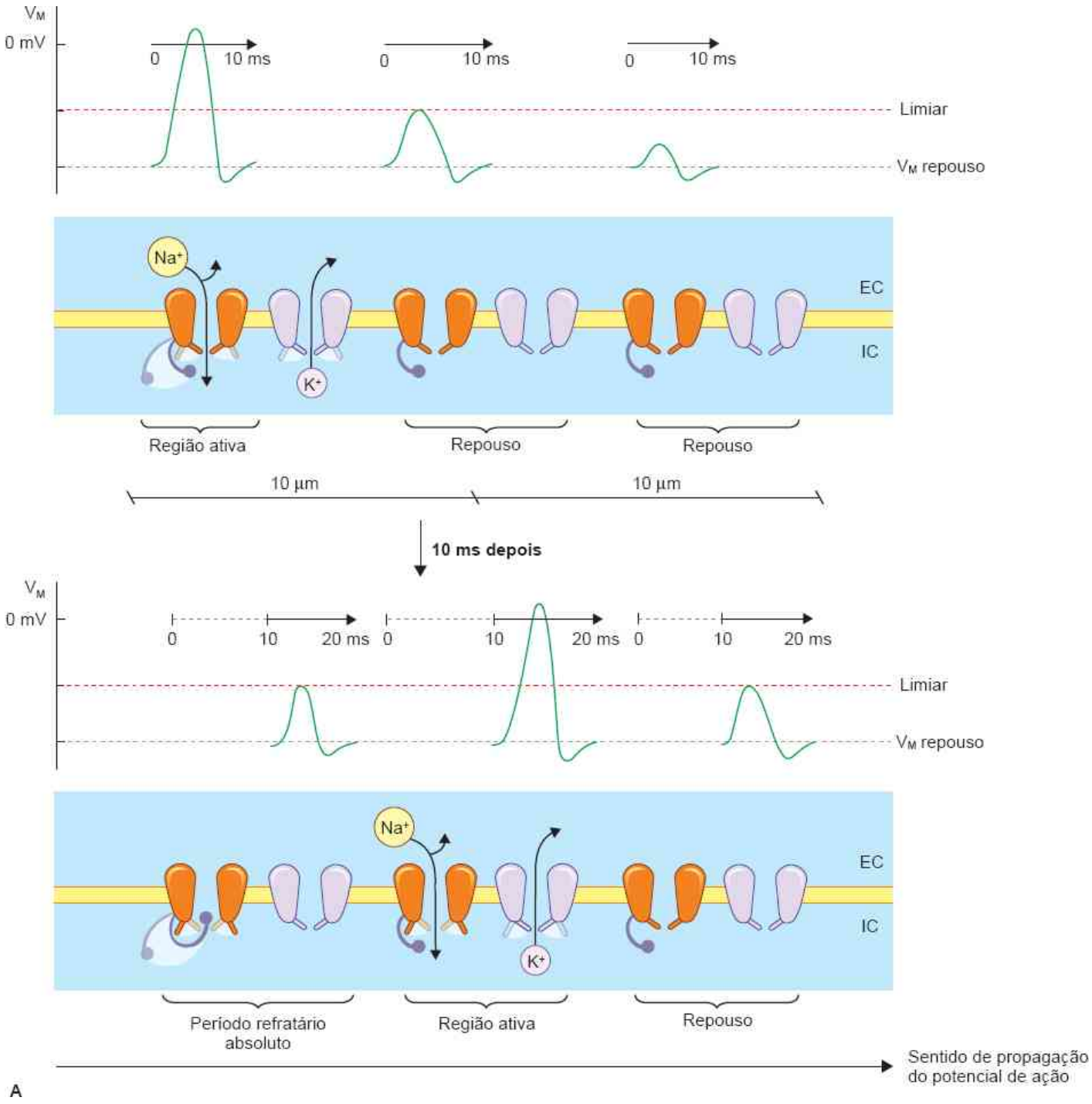
▸ O potencial limiar também varia no espaço em função da densidade de canais para sódio dependentes de voltagem ao longo da membrana da célula, delimitando regiões mais prováveis para o início do disparo e propagação de um potencial de ação. Sabendo como o potencial de ação se propaga pelas células excitáveis longas e se extingue ao alcançar os

terminais de um neurônio (ou o fundo dos túbulos T em uma fibra muscular esquelética), resta somente uma pergunta a ser respondida: onde na célula é mais provável que surjam os potenciais de ação?

Quadro 9.3 ■ Diferentes morfologias que implicam diferentes velocidades de propagação de sinais elétricos em fibras nervosas.

Tipo de fibra	Subtipo	Função	Diâmetro (μm)	Bainha de mielina	Velocidade de condução (m/s)	Duração do PA (ms)	Período refratário absoluto (ms)
A	α	Propriocepção, motoneurônios α	12 a 20	Sim	70 a 120	0,4 a 0,5	0,4 a 1
	β	Tato, pressão	5 a 12	(Espessa)	30 a 70		
	γ	Motoneurônios γ	3 a 6	Sim	15 a 30		
	δ	Dor localizada, frio, tato	2 a 5	Sim	12 a 30		
B		Neurônio pré-ganglionar autonômico	< 3	Sim	3 a 15	1,2	1,2
C	Sensorial	Dor visceral, temperatura, formas de mecanocepção	0,4 a 1,2	Não	0,5 a 2	2	2
	Simpática	Neurônio pós-ganglionar simpático	0,3 a 1,3	Não	0,7 a 2,3	2	2

PA, potencial de ação.


VM
0 mV
0
10 ms
0
10 ms
0
10 ms
Limiar
VM repouso
Na+
K+
EC
IC
Região ativa
Repouso
Repouso
10 µm
10 µm
10 ms depois
VM
0 mV
0
10
20 ms
0
10
20 ms
0
10
20 ms
Limiar
VM repouso
Na+
K+
EC
IC
Período refratário absoluto
Região ativa
Repouso
Sentido de propagação do potencial de ação

A

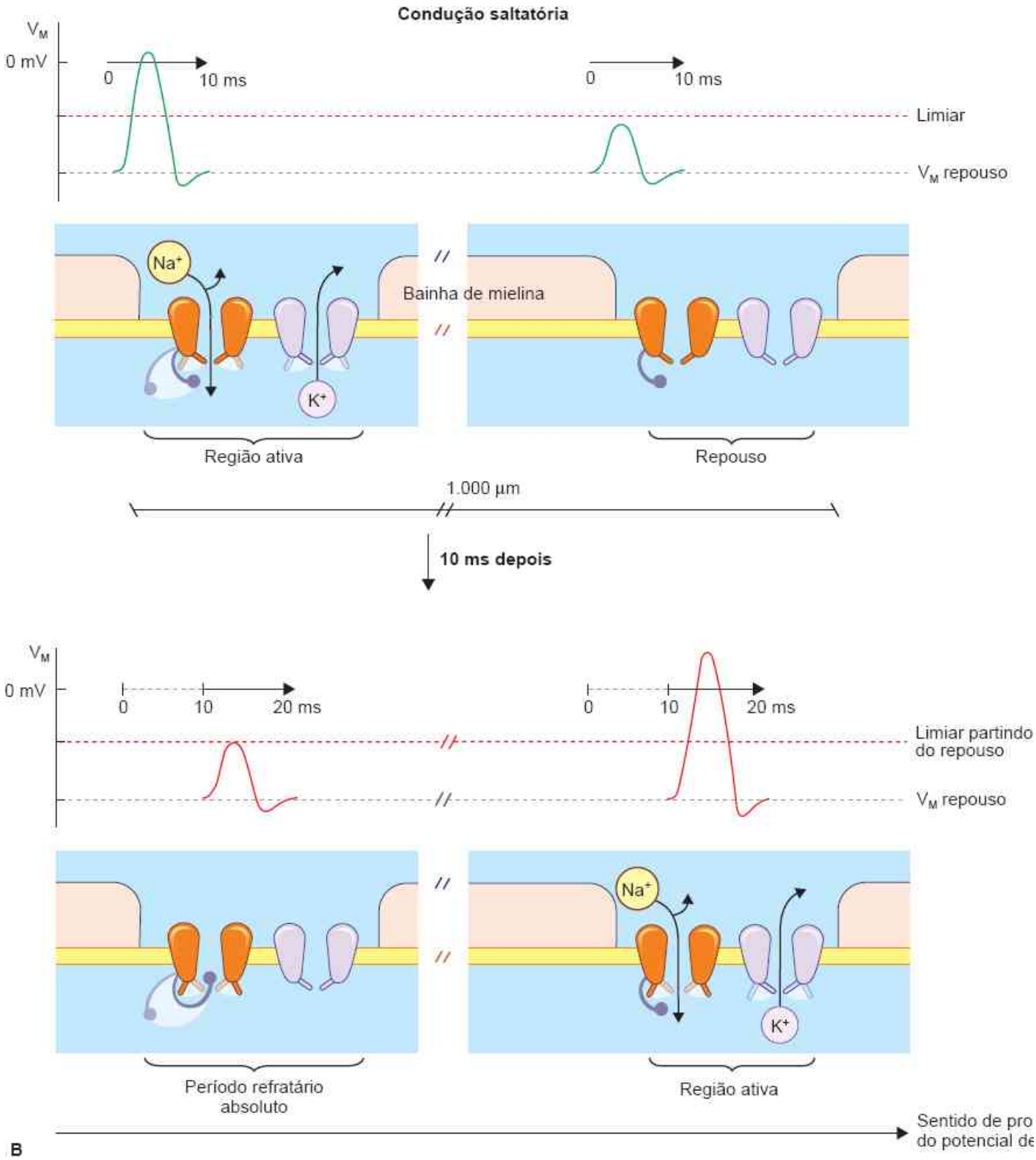


Figura 9.32 ■ Mecanismos de propagação do potencial de ação em neurônios. **A.** Propagação "ponto a ponto". Mecanismos de propagação do potencial de ação em neurônios. **B.** Condução saltatória. Note a grande diferença de escala de espaço entre **A** (dezenas de micrômetros) e **B** (milhares de micrômetros).

No caso das fibras esqueléticas, a resposta é direta: como o potencial graduado que as excita a deflagrar potencial de ação se deve à abertura de canais dependentes de ligante (ativados pelo neuromediador acetilcolina) na única sinapse motora que há nessa célula, é ali que surgem os potenciais de ação que dali se propagam para todas as regiões da membrana plasmática da fibra muscular.

Já nos neurônios, a resposta é um pouco mais complexa, mas em geral os potenciais de ação se iniciam no segmento inicial do axônio, onde este se insere no corpo celular do neurônio (ver Figura 9.33).

Nessa região ocorre a maior densidade de canais Na_v em todo o neurônio. Com isso, mesmo despolarizações pouco intensas, associadas a uma baixa probabilidade do estado aberto nesses canais, geram uma corrente de sódio despolarizante suficientemente grande que supera a corrente de potássio. Percentualmente o número de canais Na_v que se

abrem pode ser bem pequeno, mas em números absolutos a corrente de sódio mediada por esse pequeno percentual é significativa, porque há muitos canais para sódio dependentes de voltagem concentrados nessa região. Isso corresponde a dizer que o segmento inicial do axônio é o ponto do neurônio que apresenta o potencial limiar mais negativo para a deflagração do potencial de ação.

O segmento inicial do axônio é considerado o "ponto de soma e processamento" das informações sinápticas veiculadas em cada instante ao neurônio sob a forma de PEPS e PIPS. Um neurônio do sistema nervoso central pode ser a célula pós-sináptica de milhares de terminais pré-sinápticos. Centenas desses terminais podem estar ativos em dado momento. Além disso, como os PIPS e PEPS são conduzidos ao segmento inicial do axônio, através de condução passiva eletrotônica, a influência de cada sinapse sobre o valor do V_M nessa região será maior quanto mais próximas dali estiverem as sinapses. Ou seja, além de a cada instante o segmento inicial do axônio estar somando os PEPS e PIPS, essas informações sinápticas também são alvo de uma computação espacial. E a saída desse computador analógico, altamente sofisticado, é, de certa forma, "contar" para as outras células com quem estabelece sinapses que "agora fui excitado o bastante para que em mim fosse disparado um potencial de ação". A interpretação dessa informação pelas suas células pós-sinápticas dependerá de como agirão nelas os neuromediadores que porventura o neurônio libere. Em última análise, de quais são seus receptores.

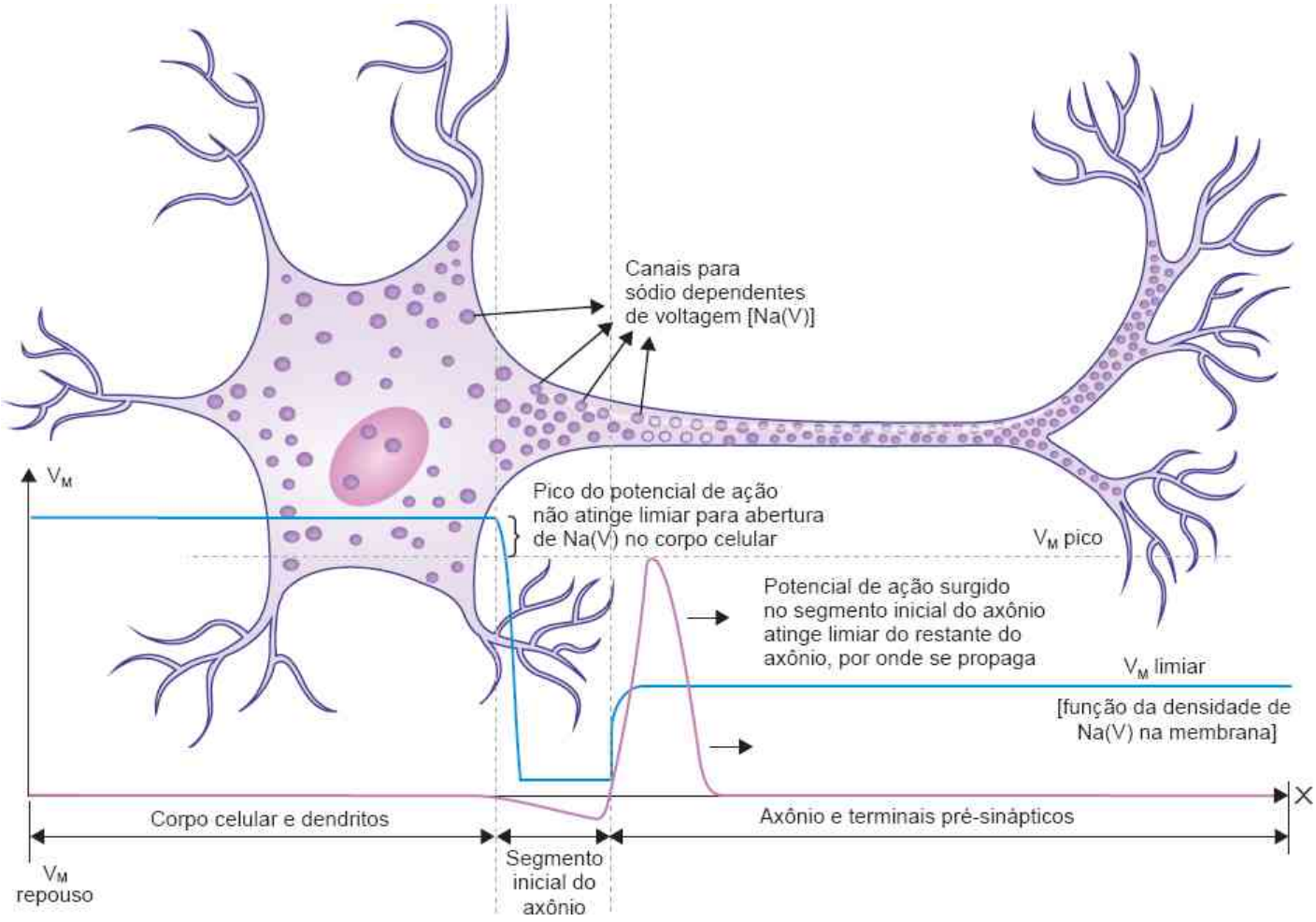


Figura 9.33 ■ Relação entre o potencial limiar, a densidade de canais para sódio dependentes de voltagem e o sentido da propagação do potencial de ação em um neurônio.

IMPORTÂNCIA DOS POTENCIAIS DE AÇÃO EM CÉLULAS ENDÓCRINAS PEQUENAS

O grande avanço sobre a relação entre a estrutura e o funcionamento dos canais iônicos veio de estudos de difração de raios X que permitiram identificar a conformação dessas proteínas no nível atômico, e em diferentes estados conformacionais.[16] É necessária uma grande quantidade de proteínas para a formação dos cristais que são usados nesses estudos, e uma forma de se obter tais quantidades é produzi-las em organismos unicelulares que têm uma grande taxa de multiplicação, como bactérias e leveduras. Mesmo sem qualquer manipulação genética para introdução de genes de canais dependentes de voltagem, é encontrada uma grande variedade de canais dependentes de voltagem próprios desses

microrganismos. Que função eles cumprem ali, se até aqui discutimos como esses canais são importantes para a geração de sinais elétricos que se propaguem por distâncias enormes no nível celular, ao longo de células igualmente gigantescas em comparação a esses microrganismos? Certamente a excitabilidade celular e os canais dependentes de voltagem precedem a vida pluricelular. É muito provável que desde então os canais dependentes de voltagem já tivessem uma função de sinalização celular. Com efeito, canais para cálcio dependentes de voltagem estão presentes nesses organismos, os quais também mantêm concentrações intracelulares extremamente baixas para esse íon. Todavia, isso não é privilégio dos Ca_v, pois tanto Na_v quanto K_v são encontrados nesses microrganismos.

Mesmo em organismos pluricelulares complexos, como os humanos, encontram-se células tão pequenas que para elas não faz sentido determinarem-se constantes de espaço, mas nas quais canais dependentes de voltagem também estão presentes e onde geram potenciais de ação. Um exemplo importante dessas células pequenas que têm canais dependentes de voltagem e geram potenciais de ação é encontrado em algumas glândulas endócrinas, como a hipófise anterior, a medula adrenal e as ilhotas pancreáticas. Nelas, os canais para cálcio dependentes de voltagem, os Ca_v, também participam do potencial de ação. Os Ca_v podem eles próprios iniciar a despolarização rápida no lugar dos Na_v, ou serem abertos na sequência dos Na_v em decorrência da intensa despolarização promovida por estes. Já que pode haver, portanto, mais de um tipo de íon permeante mediando a despolarização da membrana, em geral os potenciais de ação registrados tendem a apresentar durações maiores do que aqueles em neurônios e fibras esqueléticas. A função dos potenciais de ação nessas células depende fundamentalmente do influxo de cálcio, pois esse íon é o principal sinal que ativa a maquinaria de secreção hormonal regulada. A variação da concentração intracelular de cálcio promovida por esses potenciais de ação não difere muito, em números absolutos, das variações observadas para as concentrações de sódio e potássio, girando ao redor de décimos de micromolar a alguns micromolares. Variações de concentração nessa faixa são insignificantes frente às concentrações intracelulares desses cátions monovalentes, como já discutimos. Entretanto, no caso do cálcio, a mesma variação de concentração significa um aumento de várias vezes na sua concentração intracelular, que na ausência de potenciais de ação é ativamente mantida muito baixa, por volta de 0,1 micromolar ou menos. Essa importante variação relativa na concentração de cálcio, associada às propriedades físicoquímicas do íon (intenso campo elétrico e mobilidade em solução relativamente alta, permitindo interagir fortemente com cargas das cadeias laterais de aminoácidos, alterando a estrutura e, portanto, a função de proteínas), faz com que se tenha um mecanismo muito eficiente – e filogeneticamente muito antigo – de sinalização intracelular.

Deste modo, terminamos esta parte do capítulo com o mesmo assunto que a iniciou: o papel da sinalização elétrica mesmo nos sistemas celulares mais simples. Fecha-se, assim, mais uma alça de retroalimentação.

BIBLIOGRAFIA

Gênese do potencial de membrana

BORON W, BOULPAEP E. *Medical Physiology*. Saunders, Philadelphia, 2004.

EINSTEIN A. *Investigations on the Theory of Brownian Movement*. Dover Publications, New York, 1956. [Coletânea de trabalhos do início do século XX.]

KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSEL TM. *Principles of Neural Science*. 4. ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

PROCOPIO J. Hydraulic analogs as teaching tools for bioelectric potentials. *Am*

J Physiol, *267*(6 Pt 3):S65-76, 1994.

SHULTZ SG. *Basic Principles of Membrane Transport*. University Press, Cambridge, 1980.

Excitabilidade celular e potencial de ação

bEZANILLA F. *Electrophysiology and the molecular basis of excitability – Nerve* (software) & *The Nerve Impulse* (textbook). Disponível em: http://nerve.bsd.uchicago.edu. Atualizado em: mar. 2014. Acesso em: 2 nov. 2017.

GOODSELL DS. *The Machinery of Life*. 2. ed. Copernicus, New York, 2010.

HARTLINE DK. *Myelin evolution*. Békésy Laboratory of Neurobiology. Disponível em: www.pbrc.hawaii.edu/~danh/MyelinEvolution. Atualizado em: 26 jul. 2015. Acesso em: 2 nov. 2017.

HODGKIN AL, HUXLEY AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, *117*(4):500-44, 1952.

HODGKIN AL, HUXLEY AF. Currents carried by sodium and potassium through the membrane of the giant axon of Loligo. *J Physiol*, *116*(4):449-72, 1952.

SAMSON E, MARCHAND J, SNYDER KA. Calculation of ionic diffusion coefficients on the basis of migration test results. *Mater Struct*, *36*:156-65, 2003.

SCHWIENING CJ. A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley. *J Physiol*, *590*(11):2571-5, 2012.

SENGUPTA B, STEMMLER M, LAUGHLIN SB *et al*. Action potential energy efficiency varies among neuron types in vertebrates and invertebrates. *PLoS Comput Biol*, *6*:e1000840, 2010.

SPAICH EG, ARENDT-NIELSEN L, ANDERSEN OK. Modulation of lower limb withdrawal reflexes during gait: a topographical study. *J Neurophysiol*, *91*(1):258-66, 2004.

TAI K, BOND SD, MACMILLAN HR *et al*. Finite element simulations of acetylcholine diffusion in neuromuscular junctions. *Biophys J*, *84*(4):2234-41, 2003.

---

[1] É frequentemente utilizada em textos de fisiologia em português a abreviatura PA para "potencial de ação". Porém, a mesma abreviatura é também empregada para significar "pressão arterial".

[2] A sensibilidade à luz na nossa espécie não se deve a canais iônicos dependentes de luz, e sim a transducinas: proteínas de membrana da família dos receptores acoplados a proteína G, que têm em sua estrutura uma derivada da vitamina A, o retinal. Este tem em sua estrutura múltiplas ligações duplas conjugadas, o que lhe permite absorver fótons de luz e, com isso, mudar a orientação de sua cadeia hidrocarbônica. É essa alteração na orientação da cadeia do retinal que altera a conformação da transducina. Daí, inicia-se a cascata de sinalização intracelular mediada pelas proteínas G associadas às transducinas nos fotoceptores.

[3] Uma variação de potencial de membrana gerando outra variação de potencial de membrana diferente? Sim, isso é possível e na verdade é essencial para que ocorra o potencial de ação, como veremos adiante.

[4] Em termoceptores e alguns quimioceptores foi descoberta uma família de canais dependentes responsáveis por um potencial de receptor que não se mantinha por longo tempo frente ao estímulo térmico ou químico. Hoje se sabe que essa família de canais tem inúmeras funções no organismo, não só em receptores sensoriais. No entanto, dado que foram inicialmente caracterizados fenomenologicamente como responsáveis por esse tipo característico de resposta celular, tais canais são coletivamente conhecidos como TRP – do inglês *transient receptor potential* (potencial de receptor transiente).

[5] Esse ligeiro atraso da percepção de dor em relação à resposta reflexa de retirada se dá porque a sensação do pisão deve ascender para além da medula até o córtex cerebral, para ali ser processada pelas sinapses de circuitos neuronais compostos por centenas de neurônios, até que a sensação do pisão seja veiculada à sua consciência. As informações sensoriais que chegam ao nível consciente compõem aquilo que chamamos de percepção. Ou seja, o seu sistema nervoso detecta o estímulo e sente a pressão. No entanto, você não sente essa pressão, e sim a percebe como dor. Outro exemplo dessa distinção entre sensação e percepção é que o seu sistema nervoso está o tempo todo sentindo a intensidade da sua pressão arterial, mas você não percebe a sua pressão arterial.

[6] Para efeito de comparação, acredita-se que os primeiros *Homo sapiens* surgiram entre 300.000 e 200.000 anos atrás.

[7] Células compridas assim existem? Sim! No arco reflexo que discutimos, os neurônios sensoriais e os motores são células únicas, aproximadamente cilíndricas, e com um comprimento que excede em centenas de milhares de vezes o seu diâmetro.

[8] Oligodendrócitos no sistema nervoso central e células de Schwann no sistema nervoso periférico.

[9] A intenção aqui não é assustar com mais uma equação complicada, que nada mais é do que um rearranjo da equação 9.20, e sim mostrar que a resistência da membrana pode afetar de duas formas o seu tempo de carregamento, que são explicadas nos dois parágrafos seguintes.

[10] Esse ponto é bem importante. Muitas pessoas se confundem aqui, assumindo que só pode haver canais para sódio dependentes de voltagem participando nessa fase de despolarização rápida e intensa do potencial de ação. Isso não é verdade, pois há também canais para potássio dependentes de voltagem sendo ativados, embora, como veremos a seguir, a corrente iônica passando pelos canais para sódio seja ainda maior do que aquela que já está ocorrendo nos canais para potássio dependentes de voltagem.

[11] A partir daqui, para efeito de simplificação, trataremos os canais dependentes de voltagem que causam despolarização como se fossem somente compostos por canais para sódio, mas o tipo de raciocínio aqui feito é completamente transponível para o caso de potenciais de ação iniciados por canais para cálcio dependentes de voltagem.

[12] Na verdade, apesar de em geral os K_v não apresentarem inativação, há alguns exemplos de K_v que se inativam, havendo neles uma "bola de inativação" formada por um longo segmento N-terminal citoplasmático que precede o segmento S1. Essa região também tem domínios que interagem com subunidades acessórias, não formadoras da via condutiva do canal, mas que podem modular as propriedades de ativação e inativação desses canais.

[13] Cuidado para não confundir: o fechamento da comporta de inativação corresponde ao estado inativo do canal, não ao estado fechado. O estado fechado do canal é dado, sim, pelo fechamento das comportas de ativação do canal.

[14] Muitos textos, erradamente, atribuem às Na/K-ATPases a ocorrência da repolarização lenta após a hiperpolarização. Isso porque se interpreta que o influxo de sódio e o efluxo de potássio aumentados durante o potencial de ação teriam alterado significativamente as concentrações intracelulares desses íons. Entretanto, como mostrado na primeira parte deste capítulo, as alterações de concentração intracelular associadas a fenômenos elétricos celulares são da ordem de décimos de micromolar, enquanto as concentrações de sódio e potássio têm magnitudes de dezenas e centenas de milimolares, respectivamente. Além

disso, se a atividade das Na/K-ATPases aumentasse nessa situação, esperar-se-ia uma intensificação da hiperpolarização, dada a sua estequiometria de 3 Na^+ bombeados para o extracelular contra 2 K^+ bombeados para o intracelular.

No entanto, a intensa atividade elétrica e de transmissão sináptica química do nosso cérebro faz com que este seja um órgão com elevadíssimo consumo de nutrientes, que é empregado de diversas formas, como na recaptação de neuromediadores através de transporte ativo e também no ônus energético combinado de bilhões de potenciais de ação ocorrendo a cada segundo – cada um deles com um custo energético ínfimo, mas que em seu conjunto pode ser bastante elevado. Ainda assim, os potenciais de ação nos mamíferos são energeticamente bem mais econômicos do que o do axônio gigante de lula, que usamos aqui como paradigma. Na lula, observa-se que há uma razoável sobreposição no tempo em que as condutâncias a sódio e potássio estão ativas. Ou seja, parte do efeito de despolarização promovido pelo sódio é neutralizado pelo efluxo concomitante de potássio, fazendo com que mais da $\Delta\tilde{\mu}$ do sódio seja dissipada para se atingir um mesmo nível de despolarização se não houvesse sobreposição entre as duas correntes. Nos mamíferos seus Na_v e K_v têm propriedades cinéticas bastante distintas, fazendo com que durante um potencial de ação a sobreposição entre as correntes de sódio e potássio seja bem menor do que na lula.

De qualquer forma, estejamos pensando nas lulas ou em nós mesmos, um único potencial de ação não "salga" a célula, nem as bombas de Na^+/K^+ estão trabalhando desesperadamente para "arrumar a casa" depois que ele passou.

[15]A codificação de informação pela frequência de potenciais de ação também pode se dar de forma invertida, como pode ocorrer em células que espontaneamente geram potenciais de ação, com uma frequência intrínseca. Nessas células, estímulos hiperpolarizantes ou estabilizantes do potencial de repouso podem reduzir essa frequência. Assim, a duração do intervalo em que a frequência dos potenciais de ação fica reduzida e o quanto a frequência de disparo cai também são formas de codificar a duração e a intensidade desses estímulos.

[16]A primeira estrutura molecular tridimensional de um canal que foi determinada foi a de um canal para potássio de bactéria, o KcsA, em 1998. Esse estudo rendeu o prêmio Nobel de Química de 2003 a Roderick MacKinnon.